

**AUSWIRKUNGEN EINES POTENTIELLEN
NEUROLEPTIKUMS AUF DIE SEKRETION VON
PROLAKTIN, WACHSTUMSHORMON UND CORTISOL**

Eine Untersuchung an gesunden Probanden.

BARBARA FRANCK

1986

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. H. Hippus.

Auswirkungen eines potentiellen
Neuroleptikums auf die Sekretion von
Prolaktin, Wachstumshormon und Cortisol
Eine Untersuchung an gesunden Probanden.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Barbara Franck
aus München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

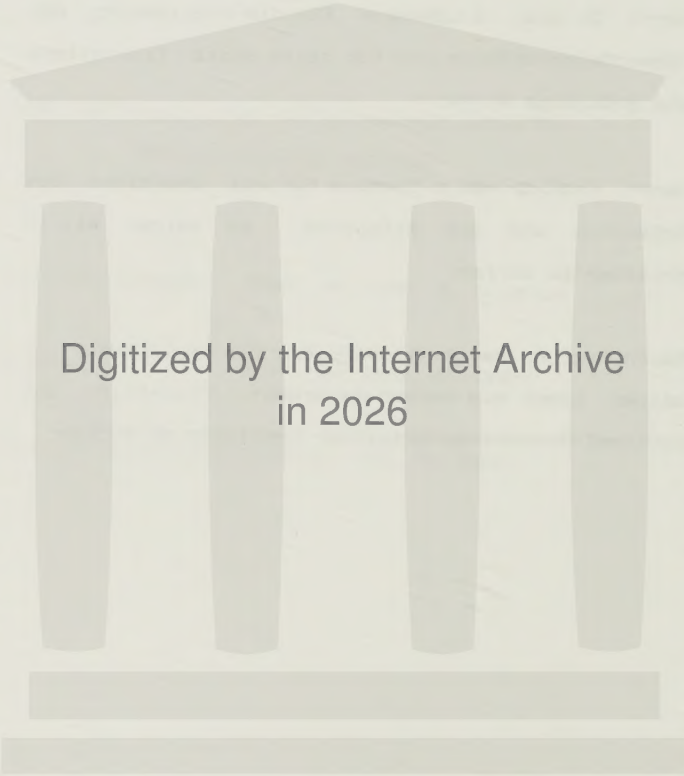
Tag der mündlichen Prüfung: 22. 5. 1986

Die an dieser Stelle gegebene Möglichkeit, denen zu danken, die mir bei dieser Arbeit geholfen haben, möchte ich gerne nutzen.

Herrn Dr.med. G.Laakmann für die Überlassung des Dissertationsthemas und für seine stets freundliche und geduldige Hilfe.

Herrn Prof.Dr.med.H.Hippius für die Übernahme des Referates und die Erlaubnis, an seiner Klinik arbeiten zu dürfen.

Herrn Prof.Dr.med.N.Matussek für die Möglichkeit in seinem Labor die Wachstumshormon-, Prolaktin- und Cortisol-Serumkonzentrationen bestimmen zu dürfen



Digitized by the Internet Archive
in 2026

VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

DA	- Dopamin
GABA	- Gamma-Amino-Butyricacid
GK	- Wachstumshormon
5-HT	- 5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
HVL	- Hypophysenvorderlappen
i.m.	- intramuskulär
i.v.	- intravenös
kg	- Kilogramm
min	- Minute(n)
mg	- Milligramm
n	- Anzahl
NA	- Noradrenalin
ng	- Nanogramm
p	- Irrtumswahrscheinlichkeit
Plac	- Placebo
p.o.	- per os
PRL	- Prolaktin
t	- Zeit (in Minuten)
$\bar{x}$	- Mittelwert

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A EINLEITUNG

1. Einführung und Fragestellung	1
2. Einfluß verschiedener Psychopharmaka auf die HVL-Sekretion beim Menschen	2
a) Antidepressiva	3
b) Neuroleptika	4
c) Benzodiazepinderivate	4
3. Bisherige Untersuchungen über die durch Neuro- leptika verursachte Hormonsekretion	5
a) Neuroleptika und PRL	5
b) Neuroleptika und GH-Sekretion	7
c) Neuroleptika und Cortisol-Sekretion	8

B BESCHREIBUNG DER SUBSTANZ KC 2264

1. Vorklinische Untersuchungen des Butyrophenon- derivats KC 2264	9
a) Prüfung auf zentral sedierende Eigenschaften	10
b) Prüfung auf antikonvulsive Wirkung	11
c) Prüfung auf kataleptische, hypnotische und antiemetische Eigenschaften	11
d) Prüfung auf muskulotrope Eigenschaften	11

e) Kreislaufuntersuchungen	12
f) Toxizitätsuntersuchungen	12
g) Erste Anwendungen am Menschen	12
2. Zusammenfassende Beurteilung des Präparates nach den ersten experimentellen Untersuchungen	13

C. VERSUCHSAUFBAU

1. Untersuchungskonzept	14
2. Auswahl der Probanden	14
3. Versuchsablauf	15
4. Testsubstanzen und Applikation	16
5. Hormonbestimmungen und Methoden	17
6. Statistische Methoden	17

0 ERGEBNISSE

1. Wachstumshormon	19
a) GH-Sekretion der Probanden A bis D nach Verabreichung von Placebo und KC 2264 5 mg, 10 mg, 20 und 30 mg p.o. Vorbemerkungen, Deskriptive Auswertung und Graphische Darstellung	19
b) GH-Mittelwerte und GH-Gesamtausschüttung nach Verabreichung der Substanzen in den verschiedenen Dosierungen	27
c) Statistische Auswertung der GH-Sekretion	30
d) Zusammenfassende Wertung	32
2. Prolaktin	33
a) PRL-Sekretion der Probanden A bis D nach Verabreichung von Placebo und KC 2264 5 mg, 10 mg, 20 mg und 30 mg p.o. Deskriptive Auswertung und Graphische Darstellung	33
b) PRL-Mittelwerte und PRL-Gesamtausschüttung nach Verabreichung der Substanzen in den verschiedenen Dosierungen	40
c) Statistische Auswertung der PRL-Sekretion	43
d) Zusammenfassende Wertung der PRL-Sekretion	44

3. Cortisol	45
a) Cortisol-Sekretion der Probanden A bis D nach Verabreichung von Placebo und KC 2264 30 mg p.o. Deskriptive Auswertung und Graphische Darstellung	45
b) Statistische Auswertung der Cortisol-Sekretion	49
4. Auswertung der Ergebnisse von Blutdruck-, Puls und Blutzuckermessungen	49
5. Auswertung der Nebenwirkungen	50
<u>F. DISKUSSION</u>	54
<u>F. ZUSAMMENFASSUNG</u>	56
<u>H. ANLAGEN</u>	57
LITERATURVERZEICHNIS	74

A EINLEITUNG

1. Einführung und Fragestellung

Basierend auf der Vorstellung, daß Psychopharmaka den Funktionszustand zentralnervöser aminerger Neuronensysteme beeinflussen, und zentralnervöse aminerge Neuronensysteme die Hypophysenvorderlappen(HVL)-Hormonsekretion verändern können, wurden Untersuchungen darüber durchgeführt, ob beim Menschen nach Applikation verschiedener Psychopharmaka Unterschiede in der HVL-Hormonsekretion nachweisbar sind.

Neuroendokrinologisch untersucht wurde dabei hauptsächlich die Wirkung von Trizyklischen Antidepressiva, Neuroleptika und Tranquillizern vom Benzodiazepintyp auf die Sekretion von HVL-Hormonen. So konnte z.B. gezeigt werden, daß die Gabe von Neuroleptika eine dosisabhängige Prolaktin(PRL)-Sekretion bewirkt (Langer et al., 1977) und die Verabreichung von Antidepressiva die Wachstumshormon(GH)-Sekretion stimuliert (Laakmann et al., 1977, 1979). Ferner gibt es Hinweise, daß Antidepressiva über eine Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse Einfluß auf die Cortisolsekretion der Nebennierenrinde nehmen. Die durch ein Neuroleptikum verursachte Hormonsekretion unterscheidet sich somit von einer Antidepressivum

induzierten Hormonstimulation. Ziel derartiger Untersuchungen ist es, herauszufinden, ob sich anhand der unterschiedlichen Hormonsekretionsprofile verschiedener zentralnervös wirkender Pharmaka ein human-pharmako-endokrinologisches Untersuchungsmodell ableiten läßt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung der Substanz KC 2264, die im Tierversuch gute neuroleptische Eigenschaften und geringe Toxizität gezeigt hatte, auf die HVL-Sekretion bei gesunden, männlichen Probanden untersucht. Dabei wurde der Einfluß des Präparates auf die GH-, PRL- und Cortisolsekretion erarbeitet, und es wurde den Fragen nachgegangen:

- Verhält sich KC 2264 endokrinologisch wie ein Neuroleptikum?
- Wie verträglich ist die neue Substanz für den Menschen?

2. Einfluß verschiedener Psychopharmaka auf die HVL-Sekretion beim Menschen

Es soll, bevor ausführlicher auf den Einfluß von Neuroleptika auf die GH-, PRL- und Cortisolsekretion eingegangen wird, ein kurzer zusammenfassender Überblick über die Wirkung verschiedener Psychopharmaka auf die HVL-Sekretion gegeben

werden. Es werden dabei die drei großen Psychopharmakagruppen: Trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika und Tranquilizer vom Benzodiazepintyp berücksichtigt.

a) Antidepressiva

Von den Antidepressiva konnte eine Transmitter-Wiederaufnahme-hemmende Wirkung gezeigt werden. Dabei scheinen verschiedene, antidepressiv wirkende Substanzen einen unterschiedlichen Einfluß auf die Noradrenalin(NA-), Serotonin(5-HT-) und Dopamin(DA-) Wiederaufnahme-Hemmung zu haben.

Nach Applikation von Desipramin (Laakmann et al., 1980, Sawa et al.1982) Nomifensin (Laakmann et al. 1979) und D-Oxaprotilin konnte eine zuverlässige und signifikante GH-Stimulation an Probanden nachgewiesen werden. Die genannten Substanzen sind nach den Untersuchungen von Hyttel (1982) Präparate, bei denen eine gute NA-Wiederaufnahme-Hemmung festgestellt wurde. Hingegen zeigten die 5-HT-Wiederaufnahme-hemmenden Antidepressiva Indalpin und Zimelidin (Sawa et al.,1982) keinen Einfluß auf die GH-Sekretion.

Durch die Gabe von Clomipramin, Indalpin und Desipramin konnte eine PRL-Stimulation hervorgerufen werden (Laakmann et al., 1984; Turkington 1972), wohingegen DA-agonistische Substanzen, wie Nomifensin, eine PRL-inhibierende Wirkung zeigten (Müller

et al., 1978; Laakmann et al., 1979).

Auf die Cortisol-Sekretion wirken Antidepressiva wie Desipramin, Clomipramin (Laakmann et al., 1984) D-Oxaprotilin und Indalpin stimulierend.

b) Neuroleptika

Neuroleptika, die hauptsächlich über eine DA-Rezeptorblockade wirken, führen zu einer starken PRL-Stimulation und beeinflussen die GH- und Cortisolsekretion nicht. (ausführliche Darstellung in Punkt 3 dieses Kapitels)

c) Benzodiazepinderivate

Die pharmakologische Wirkung der Tranquilizer vom Benzodiazepintyp wird vorwiegend als Gamma-Aminobutyricacid (GABA)-agonistisch angesehen. Benzodiazepinderivate wie Diazepam und Metaclozepam scheinen nur bei einem Teil der untersuchten Personen eine GH-Stimulation auszulösen (Laakmann et al., 1982, Levin et al., 1984), während auf die PRL- und Cortisolsekretion kein Einfluß gezeigt werden konnte.

Zusammenfassend kann man festhalten, daß sich Antidepressiva anhand ihres stimulierenden Effektes auf die GH-, PRL- und Cortisolsekretion deutlich von den Neuroleptika und den Benzodiazepinderivaten unterscheiden. Neuroleptika beeinflussen lediglich die PRL-Sekretion, während die Benzodiazepine nur

auf die GH-Sekretion einen stimulierenden Einfluß auszuüben scheinen. Bei Letzteren muß noch die Einschränkung vorgenommen werden, daß dieser GH-stimulierende Effekt nur bei einem Teil der untersuchten Probanden auftritt.

3. Bisherige Untersuchungen über die durch Neuroleptika verursachte Hormonsekretion

Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen führt die Verabreichung von Neuroleptika zu einem Anstieg von Prolaktin, während die GH-Sekretion und die Cortisol-Sekretion unbeeinflusst bleiben. In den nachfolgenden Erläuterungen soll auf die einzelnen Hormon-Sekretionen eingegangen werden.

a) Neuroleptika und PRL

Es ist allgemein anerkannt, daß die Prolaktin-Sekretion beim Menschen einer vorwiegend dopaminerg vermittelten Hemmung durch den Hypothalamus unterliegt. So bewirken L-Dopa und DA-Agonisten eine Hemmung der PRL-Sekretion (Lal et al., 1977; del Pozo et al., 1976), wohingegen DA-rezeptorblockierende Substanzen wie Neuroleptika zu einer Erhöhung der PRL-Sekretion führen (Langer, 1979; Martin et al., 1977; del Pozo et al., 1976). Aus den zahlreichen, über dieses Teilgebiet der

neuroendokrinologischen Forschung vorliegenden Veröffentlichungen, kann eine ganze Reihe von Neuroleptika zusammengestellt werden, bei denen eine PRL stimulierende Wirkung gezeigt werden konnte. So führen beispielsweise Substanzen wie Chlorpromazin, Prochlorpromazin, Trifluoperazin, Perphenazin, Fluphenazin, Thiotixen und Haloperidol (Turkington, 1972; Beaumont et al., 1974; Kolakowska et al., 1975; de Rivera et al., 1976; Meltzer et al., 1976; Martin et al., 1977) zu einer PRL-Stimulation beim Menschen. Langer und Sachar (1977) fanden eine dosisabhängige Prolaktin-Sekretion nach Neuroleptikagabe, und berichteten, daß die Höhe des Prolaktinanstiegs mit der DA-rezeptorblockierenden Potenz der Neuroleptika korreliert. Weiterhin scheint die PRL-stimulierende Wirkung bei Frauen ausgeprägter zu sein als bei Männern (Clemens et al., 1974; Sachar et al., 1976; Langer et al., 1977).

Auch bei Patienten, die über mehrere Monate hinweg Neuroleptika eingenommen hatten, wurde eine Erhöhung des PRL-Spiegels gemessen (Beaumont et al., 1974; Martin-du Pan et al., 1979), wohingegen bei jahrelanger Verabreichung die PRL-Konzentration auf physiologische Werte zurückging (Naber et al., 1980).

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß von allen genannten Autoren einheitlich über eine Prolaktin

stimulierende Wirkung der Neuroleptika berichtet wurde.

b) Neuroleptika und GH-Sekretion

In der Literatur liegen bisher nur wenige Untersuchungen über die Wirkung von Neuroleptika auf die Sekretion von Wachstumshormon beim Menschen vor. So wurde von Sherman et al. (1971) eine Abnahme der GH-Basalwerte und eine Inhibition der Insulinhypoglukämietest bedingten GH-Stimulation nach Verabreichung von Phenotiazin gezeigt, wohingegen Schimmelbusch et al. (1971) das Gegenteil berichteten. Nach der Einnahme von Chlorpromazin wurde keine Auswirkung auf die GH-Sekretion von Probanden gefunden (Frantz et al., 1972). Ein Einfluß von Neuroleptika auf die GH-Sekretion gesunder Versuchspersonen konnte nach einmaliger Verabreichung von Haloperidol nicht gefunden werden (Laakmann et al., 1978). Auch Untersuchungen von Rubin et al (1979) bestätigten dies. Bei Patienten wurde nach langfristiger Einnahme von Neuroleptika ebenfalls keine GH-Beeinflussung gezeigt (Turkington, 1972; Beumont et al., 1974; Wilson et al., 1975).

Trotz dieser nicht ganz einheitlichen Befunde kann angenommen werden, daß Neuroleptika kaum zu einer GH-Sekretionsbeeinflussung beim Menschen führen, sondern eher eine inhibitorische Wirkung auf ver-

schiedene GK-Stimulationstests haben (Martin et al., 1977).

c) Neuroleptika und Cortisol-Sekretion

Die Wirkung von Neuroleptika auf die Cortisol-Sekretion beim Menschen wurde bisher kaum untersucht und stellt sich in der Literatur unterschiedlich dar. So fanden Balestreri et al. (1979) eine stimulierende Wirkung von Haloperidol auf die Cortisol-Sekretion. Dagegen berichteten Laakmann et al. (1984) bei Untersuchungen mit dem Neuroleptikum Sulpirid, einem DA-rezeptorblockierenden Präparat, von keinem Einfluß auf die Cortisol-Sekretion. Da in der vorliegenden Arbeit eine Substanz mit vermutlich neuroleptischen Eigenschaften untersucht werden sollte, waren durch die Bestimmung des Cortisols weitere Aufschlüsse zu erwarten.

B BESCHREIBUNG DER SUBSTANZ KC 2264

1. Vorklinische Untersuchungen des Butyrophenon-derivats KC 2264

Die gegenwärtig benutzten Neuroleptika lassen sich in drei Gruppen einteilen:

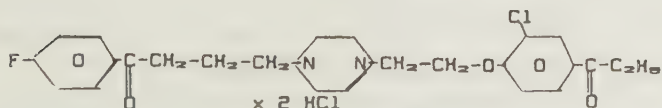
-Phenothiazine

-Thioxanthene

-Butyrophenone

Die neue Substanz KC 2264 läßt sich auf Grund ihrer chemischen Struktur und nach den tierexperimentellen Untersuchungen den Butyrophenonen zuordnen.

KC 2264 ist chemisch ein N₁-[3-(4'-Fluorbenzoyl)-propyl]-N₂-[2-(4'-propionyl-2'-chlorphenoxy)-äthyl]-piperazin-dihydrochlorid



Im Tierversuch (Kali-Chemie, 1979) wurde die Substanz auf zentral sedierende, antikonvulsive, katalaptische, antiemetische und muskulotropische Eigenschaften hauptsächlich an Maus und Ratte geprüft. Auch Kreislauf- und Toxizitätsuntersuchungen wurden vorgenommen. Um eine möglichst große Aussagekraft zu gewinnen, wurde jeder einzelne Versuch auch mit Haloperidolchlorid zum Vergleich durchgeführt.

a) Prüfung auf zentral sedierende Eigenschaften

Es ergab sich im Einzelnen:

- Dosisabhängige Verlängerung der Schlafzeit einer Maus in Hexobarbitalnarkose (100 mg/kg p.o. führt zu einer Vervierfachung der Schlafzeit).
- Die Substanz senkt die Laufradaktivität der Maus dosisabhängig länger als drei Stunden (bei 1,47 mg/kg p.o. standen die Laufräder fast still).
- Eine aggressionshemmende Wirkung an der Maus (Clonidin-Test). Es ergab sich eine dosisabhängige Hemmung der Kampfaktivität.
- Eine dosisabhängige Hemmung der Amphetamin Stereotypie an der Ratte.
- Eine dosisabhängige Hemmung des bedingten Reflexes an der Ratte (bei 10 mg/kg p.o. beträgt die Hemmung ungefähr 50%). Geringe Beeinflussung des unbedingten Reflexes.

- Eine Hemmung der Amphetamin-Gruppentoxizität.

b) Prüfung auf antikonvulsive Wirkung

- Die Substanz KC 2264 beeinflusst die an der Maus durch elektrische Reizung und durch Pentetrazol ausgelösten Krämpfe nicht.
- Die Substanz zeigt aber eine dosisabhängige Hemmung der durch Nikotin ausgelösten Krämpfe an der Maus.

c) Prüfung auf kataleptische, hypnotische und antiemetische Eigenschaften

Bei der Prüfung auf Eigenkatalepsie und Ptosis an der Ratte ergab sich:

- 46,4 mg/kg i.p. KC 2264 (zum Vergleich: 10 mg Haloperidol) zeigen die gleiche Eigenkatalepsie wie 1,47 mg/kg i.p. Reserpin.
- 46,4 mg/kg i.p. KC 2264 (zum Vergleich: 10 mg Haloperidol) bewirken die Hälfte der Ptosis wie 1,47 mg/kg i.p. Reserpin.

Prüfung auf hypnotische Wirkung im Seitenlagetest:

- Die Substanz KC 2264 bewirkt bis 215 mg/kg p.o. keine Seitenlage.

Prüfung auf antiemetische Wirkung am Hund:

- Die Substanz KC 2264 hemmt das durch Apomorphin ausgelöste Erbrechen.

d) Prüfung auf muskulotrope Eigenschaften

- Die Substanz hemmt den BaCl₂-Spasmus am isolierten Ileum des Meerschweinchens dosis-

abhängig.

- Bei Prüfung auf muskulotrope Wirkung zeigte die Maus am Drehstab eine dosisabhängige Abnahme der Haltezeit.

e) Kreislaufuntersuchungen

Die Kreislaufuntersuchungen an der mit Phenobarbital narkotisierten Ratte zeigten:

- Oberhalb von 0,0215 mg/kg i.v. eine dosisabhängige blutdrucksenkende und eine geringe negativ chronotrope Wirkung.

f) Toxizitätsuntersuchungen

Die Toxizitätsprüfung an der Maus ergab:

- akute Toxizität: LD (= Letaldosis)₅₀ der Substanz KC 2264 p.o. = 860 mg/kg. (LD₅₀ von Haloperidolchlorid p.o. = 161 mg/kg).
- Toxizität nach 5-tägiger Applikation: LD₅₀ der Substanz KC 2264 p.o. = 480 mg/kg. (LD₅₀ von Haloperidolchlorid p.o. = 49,8 mg/kg).
- Bei Rhesusaffen konnten, nach einmaliger peroraler Gabe der Substanz, erste Unverträglichkeitsreaktionen bei Gabe von 30 mg/kg Körpergewicht beobachtet werden.

g) Erste Anwendungen am Menschen

Erste, in Frankreich durchgeführte klinische Untersuchungen, konnten die tierexperimentell festgestellte neuroleptische Wirkung bisher nicht

bestätigen. Nach diesen Untersuchungen wirkte die Substanz eher antriebssteigernd, und nicht sedativ oder antipsychotisch. Die Untersuchungen wurden in den Dosen von 1 mg bis 10 mg durchgeführt. Eine neuroleptische Wirkung ließ sich bei diesen Dosierungen nicht nachweisen. Über Nebenwirkungen liegen keine Untersuchungen vor.

2. Zusammenfassende Beurteilung des Präparates nach den ersten experimentellen Untersuchungen

Nach den ersten experimentellen Untersuchungsergebnissen fügt sich die Substanz KC 2264, wegen ihrer, im Tierversuch gezeigten, starken sedativen und kataleptischen Eigenschaften, in die Gruppe der Neuroleptika ein.

Auf Grund ihrer chemischen Struktur und ihrer geringen antikonvulsiven Eigenschaften läßt sie sich den Butyrophenonen zuordnen. Im Gegensatz zu den herkömmlichen Butyrophenonen (z.B. Haloperidolchlorid) zeigt sie jedoch eine verhältnismäßig geringe Toxizität und läßt somit eine große therapeutische Breite erwarten.

C VERSUCHSAUFBAU

1. Untersuchungskonzept

Die Untersuchung des Effekts von KC 2264 auf die HVL-Hormonsekretion wurde an vier gesunden, männlichen Versuchspersonen (A bis D) durchgeführt. Dabei wurden die 4 Probanden jeweils 5 x untersucht. Zwischen den einzelnen Versuchen, die im Aufbau und Ablauf identisch waren, lag ein zeitlicher Abstand von mindestens zwei Wochen. Es galten die Bedingungen einer Einfach-Blind-Studie.

2. Auswahl der Probanden

Die Probanden, die vorher ihr schriftliches Einverständnis gegeben hatten, waren im Alter von A=29, B=30, C=27 und D=26 Jahren. Körpergröße und Gewicht betrugen jeweils (cm/kg): A=178/70, B=178/85, C=185/68, D=170/65. Puls, Blutdruck und die Laborwerte (kleines und großes Blutbild, GOT, GPT, Nüchternblutzucker, Kreatinin, Harnstoff, Blutsenkung und Urinstatus) lagen im Normbereich. EKG, EEG sowie Schilddrüsendiagnostik (T_3 -, T_4 - und TRH-Test) waren ohne pathologischen Befund.

3. Versuchsablauf

Zu den im Liegen durchgeführten Untersuchungen wurden die Probanden um 8 Uhr nüchtern einbestellt. Ein mindestens siebenstündiger Nachtschlaf war Voraussetzung und für den Vortag bestand Alkoholverbot. Vor Versuchsbeginn wurde in einer größeren Armvene ein Venenkatheter gelegt, der während der nächsten fünf Stunden durch Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung offengehalten wurde. Die Probanden lagen alleine in einem Raum, in dem ein Maximum an Ruhe herrschte. Es war nicht erlaubt zu schlafen, Überwachung erfolgte mit einer Videokamera.

60 Minuten vor Gabe der Testsubstanz und unmittelbar vor deren Einnahme ($t=0$) wurde Blut abgenommen. Danach erfolgte bis zum Versuchsende ($t=240$) die Abnahme alle 30 Minuten. Puls und Blutdruck wurden bei jeder Blutabnahme kontrolliert, und die Nebenwirkungen erfragt.

Die genaue zeitliche Anordnung der einzelnen Untersuchungen ist aus Tabelle 1 zu entnehmen.

4. Testsubstanzen und Applikation

Die Medikamentenapplikation erfolgte bei $t=0$, wobei die Dragees mit einem Glas Wasser eingenommen wurden.

Die verwendete Testsubstanz KC 2264 (Kali-Chemie) wurde als Dragee zu 5 mg, 10 mg, 20 mg, 30 mg und als Placebo Dragee verabreicht.

t	Blutab.	GH	PRL	Cort.	RR	Puls	BZ	NW
-60	X	X	X	X	X	X	X	X
0	X	X	X	X	X	X	X	X
30	X	X	X	-	X	X	X	X
60	X	X	X	X	X	X	X	X
90	X	X	X	-	X	X	X	X
120	X	X	X	X	X	X	X	X
150	X	X	X	-	X	X	X	X
180	X	X	X	X	X	X	X	X
210	X	-	X	-	X	X	X	X
240	X	-	X	X	X	X	X	X

Tabelle 1: Prüfplan für die Verabreichung von Placebo p.o. und KC 2264 in den Dosierungen 5 mg, 10 mg, 20 mg und 30 mg p.o.

5. Hormonbestimmungen und Methoden

Das entnommene Blut wurde nach seiner Gerinnung zentrifugiert, der Überstand abpipettiert und in den für die geplanten Bestimmungen erforderlichen Mengen abgefüllt und tiefgefroren. GH und PRL wurden mit Radioimmunassay (Cis-Kitts) bestimmt. Cortisol wurde radioimmunologisch (J-125 premix-Kit) bestimmt.

Für die Bestimmung des Blutzuckers wurde die Hexokinase Methode angewendet.

Bei der Auswertung wurden GH-Werte zwischen 0,5 und 5,0 ng/ml als Basalwerte angesehen (v.Werder, 1975) und die normale PRL-Konzentration beim Mann liegt unter 400 μ U/ml (Biosigma 1982).

Die Cortisolsekretion unterliegt einer zirkadianen Rhythmik, wobei der Cortisolspiegel morgens gegen 6 Uhr den höchsten Wert erreicht und im Laufe des Tages kontinuierlich abfällt (Weitzmann 1971). Der Normalwert für Cortisol beträgt 5-25 μ g/100ml (DPC, 1983).

6. Statistische Methoden

Für die statistische Auswertung wurden die folgenden Methoden benutzt:

Prüfung auf Normalverteilung

David, H.A., Hartley, H.O. und Pearson, E.S. (1954)

Rangvarianzanalyse für mehrere verbundene Stichproben Friedman Test (Friedmann, 1937)

- Analytischer Vergleich der GH-Gesamtausschüttung nach Gabe von KC 2264 in den Dosierungen 5, 10, 20, 30 mg und nach Gabe von Placebo
- Analytischer Vergleich der PRL-Gesamtausschüttung nach Gabe von KC 2264 in den Dosierungen 5, 10, 20, 30 mg und nach Gabe von Placebo

t-Test für paarweise angeordnete Stichproben
(Sachs, 1978)

- Zur Bestimmung signifikanter Unterschiede beim PRL im Anschluß an den Friedman Test
- Für den Vergleich der Cortisol-Sekretion nach Gabe von KC 2264 30 mg p.o. und nach Gabe von Placebo p.o.

Bestimmung von Flächenintegralen
(Simpson, 1956)

- Bestimmung der PRL- und GH- Gesamtsekretion der einzelnen Probanden nach Verabreichung der Testsubstanz

Phasenhäufigkeitstest

Wallis (1952) und Moore (1941)

- Untersuchungen auf Änderung von Puls, Blutdruck und Blutzucker im zeitlichen Verlauf

D ERGEBNISSE

1. Wachstumshormon

a) GH-Sekretion der Probanden A bis D nach Ver-
abreichung von Placebo und KC 2264 5 mg, 10 mg, 20
und 30 mg p.o. Vorbemerkungen. Deskriptive Aus-
wertung und Graphische Darstellung

Vorbemerkungen

Bei der graphischen Darstellung und Auswertung der Versuchsergebnisse entstehen für die GH-Sekretion der Probanden A bis D die Abbildungen 1 bis 7 und die Tabellen 4 bis 10. Aus der PRL-Sekretion ergeben sich die Abbildungen 8 bis 14 und die Tabellen 11 bis 17. Für die Cortisol-Sekretion erhält man die Abbildungen 15 bis 17, sowie die Tabellen 18 und 19. Die Diagramme enthalten die GH-, PRL- und Cortisolhormonsekretion der untersuchten vier Probanden nach Gabe der Testsubstanz KC 2264 und nach Gabe von Placebo. Das einem Probanden zugewiesene Symbol kennzeichnet ihn dabei in allen Abbildungen.

A - ■

C - ○

B - ●

D - △

Deskriptive Auswertung

Bei der Verabreichung von Placebo (Abbildung 1, Tabelle 4) verbleiben die Probanden A, B und C über den gesamten Meßzeitraum im basalen Bereich unter 5 ng/ml. Proband D zeigt mit 6,3 ng/ml bei t=90 einen leicht erhöhten Wert.

Die Gabe von 5 mg KC 2264 (Abbildung 2, Tabelle 5) führt bei keinem Probanden zu einer Stimulation. Auch Proband A, der bei Verumgabe eine mit 7,8 ng/ml erhöhte Sekretion hat, fällt im weiteren Meßzeitraum ab. Ob die von Proband C im Zeitpunkt t=180 gezeigte Stimulation auf 9,6 ng/ml der Verumgabe zugeordnet werden kann, ist zweifelhaft.

Bei der Verabreichung von 10 mg KC 2264 (Abbildung 3, Tabelle 6) kommt es bei Proband C zu einem bei t=90 beginnenden deutlichen Sekretionsanstieg, der bei t=180 einen Wert von 13,6 ng/ml erreicht. Proband D zeigt, wie bei Placebo, einen leicht erhöhten Wert, diesmal bei t=150. A und B bleiben im Basalbereich.

Bei Gabe von 20 mg KC 2264 (Abbildung 4, Tabelle 7) kommt es bei den Probanden A und C zu einer deutlichen Stimulation. So beträgt bei A im Zeitpunkt t=180 der Maximalwert 17 ng/ml, während C bei t=90 16,7 ng/ml erreicht. Bei ihm sinkt der GH-Wert dann kurzfristig ab, um bei t=150 erneut auf 16,8 ng/ml anzusteigen. B verbleibt wieder im basalen Bereich, während D, wie bei Placebo und 10 mg, einen Stimulationsansatz zeigt.

Nach Einnahme von 30 mg KC 2264 (Abbildung 5, Tabelle 8) kommt es bei den Probanden A, B und C zu einer deutlichen GH-Stimulation, wobei C bei t=90 mit 23,3 ng/ml den höchsten Wert erreicht. Proband A hat sein GH-Maximum von 19,8 ng/ml bei t=120 und B erreicht mit 11,4 ng/ml den höchsten Wert zum Zeitpunkt t=180. Auch hier verbleibt D, von einer Schwankung abgesehen, im basalen Bereich.

Graphische Darstellung

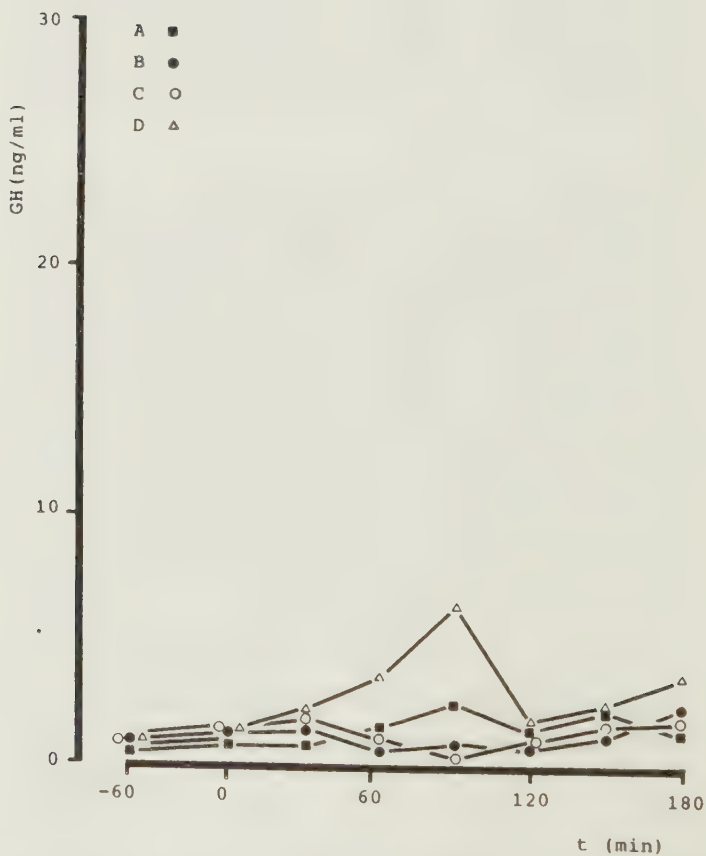


Abbildung 1: GH (ng/ml) der Probanden A bis D nach Verabreichung von Placebo p.o.

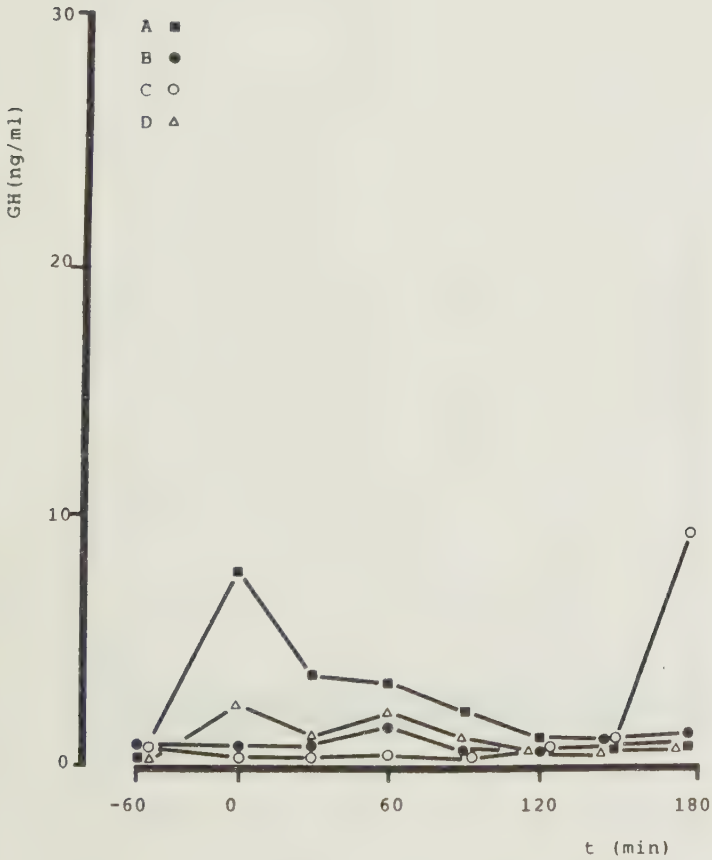


Abbildung 2: GH (ng/ml) der Probanden A bis D nach
Verabreichung von KC 2264 5 mg p.o.

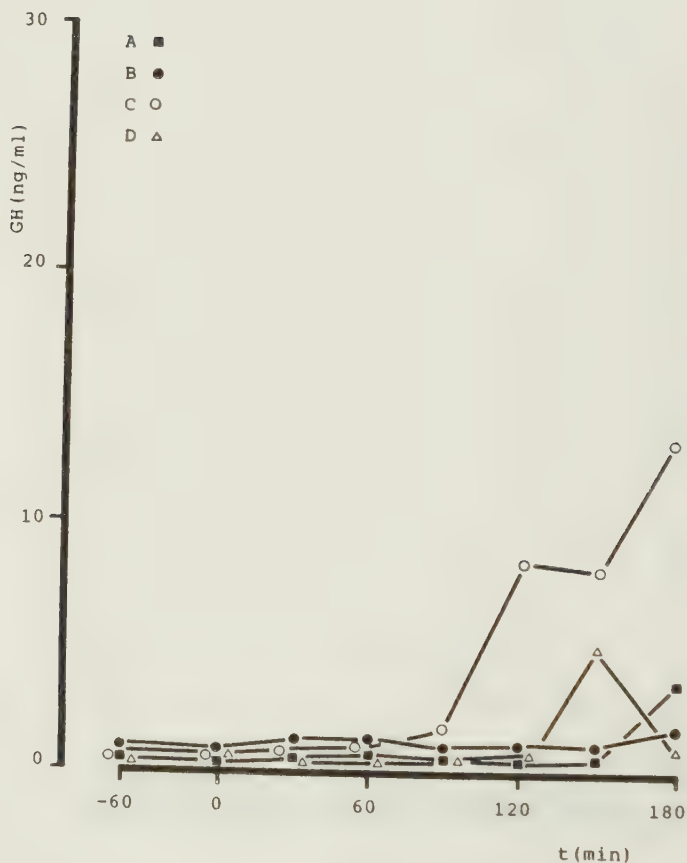


Abbildung 3: GH (ng/ml) der Probanden A bis D nach Verabreichung von KC 2264 10 mg p.o.

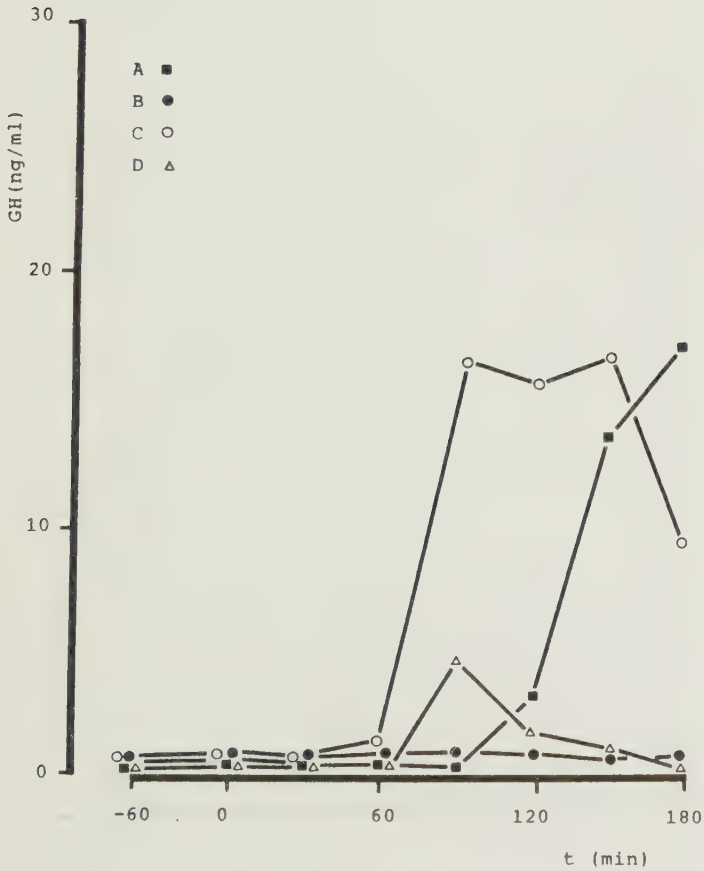


Abbildung 4: GH (ng/ml) der Probanden A bis D nach
Verabreichung von KC 2264 20 mg p.o.

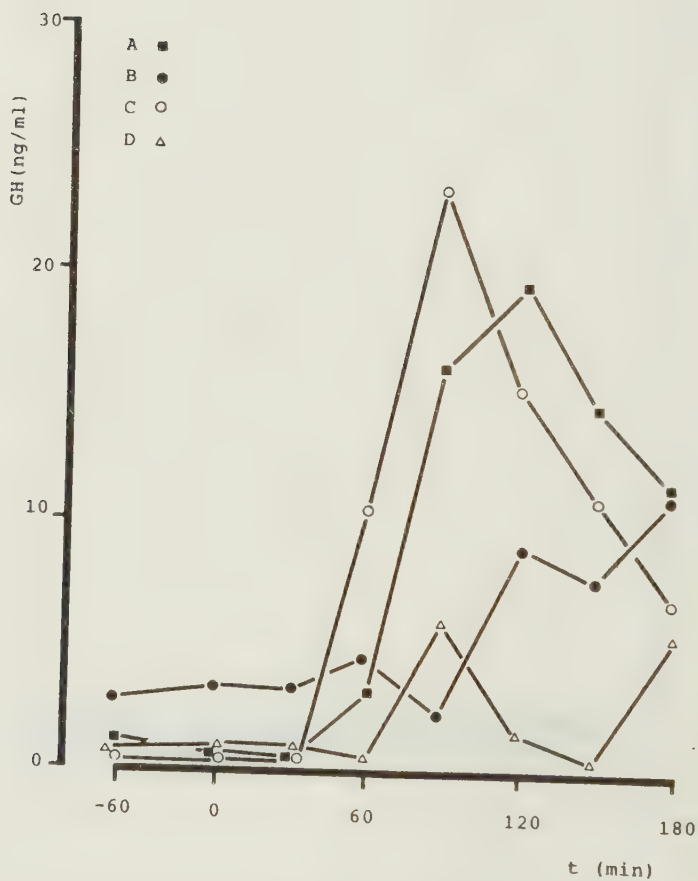


Abbildung 5: GH (ng/ml) der Probanden A bis D nach Verabreichung von KC 2264 30 mg p.o.

b) GH-Mittelwerte und GH-Gesamtausschüttung nach Verabreichung der Substanzen in den verschiedenen Dosierungen

Bei einem Vergleich der Mittelwerte (Abbildung 6, Tabelle 9) verbleiben Placebo und 5 mg während des gesamten Untersuchungsverlaufs im Basalbereich. Es zeigt sich, daß nach der Verabreichung von 10 mg KC 2264 eine bei t=90 beginnende GH-Stimulation erfolgt, die nach 20 mg bei t=60 beginnt und mit Werten von 8 ng/ml im Mittel schon deutlicher ausfällt, um nach Gabe von 30 mg einen bei t=30 beginnenden deutlichen GH-Anstieg auf 12 ng/ml bei t=90 zu erreichen.

Die graphische Darstellung der GH-Gesamtausschüttung (Abbildung 7, Tabelle 10) zeigt für die Verabreichung von Placebo und 5 mg KC 2264 eine nahezu identische GH-Sekretion von 250 ng/ml/min. Bei einer Dosierung von 10 mg liegt die Ausschüttung geringfügig höher, während bei 20 mg mit 750 ng/ml/min eine dreifach, und bei 30 mg mit 1250 ng/ml/min eine fünffach höhere Gesamtsekretion als bei Placebo erreicht wird.

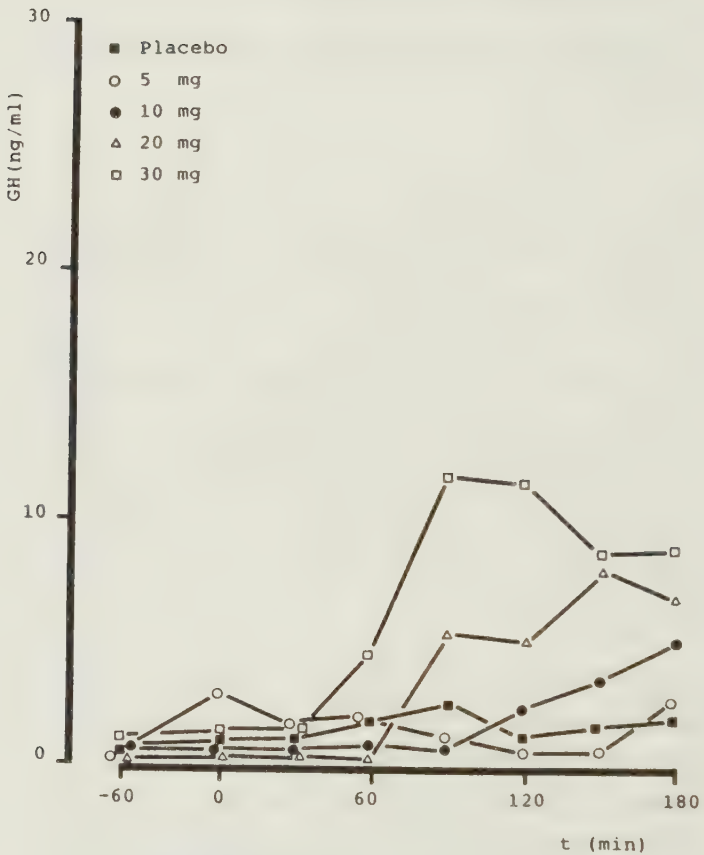


Abbildung 6: GH ($\bar{x}$) (ng/ml) der Probanden A bis D nach peroraler Verabreichung von Placebo und KC 2264 in den Dosierungen 5 mg, 10 mg, 20 mg und 30 mg

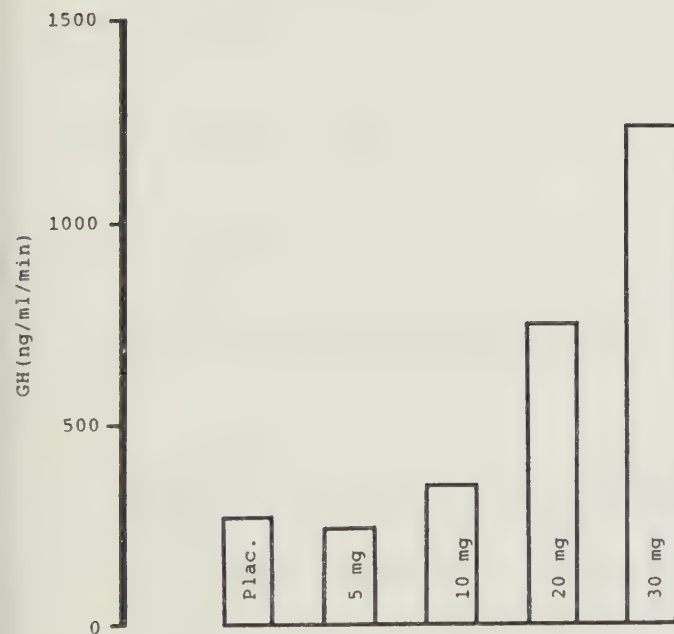


Abbildung 7: GH-Gesamtausschüttung (gemittelte Flächenintegrale $\bar{x}$ in ng/ml) bei den Probanden A bis D nach Verabreichung von Placebo p.o. und KC 2264 in den Dosierungen 5 mg, 10 mg, 20 mg, und 30 mg p.o.

c) Statistische Auswertung der GH-Sekretion

Für die Bestimmung der GH-Gesamtsekretion nach Gabe von Placebo und KC 2264 in den Dosierungen 5 mg, 10 mg, 20 mg und 30 mg wurde die Methode von Simpson (1956) angewendet.

Es wurden die Flächenintegrale der GH-Sekretionskurven der einzelnen Probanden von t=0 bis t=180 bestimmt.

(Darstellung der gemittelten Werte von GH in Abb.7)

Bei der Prüfung auf Normalverteilung dieser Werte nach dem Verfahren von David et al. (1954) mit der Formel:

$$\frac{\text{Spannweite}}{\text{Standardabweichung}} = \frac{\text{Werte innerhalb}}{\text{tabellierter Schranken}}$$

mußte die Hypothese normalverteilter Untersuchungsergebnisse abgelehnt werden.

Für den analytischen Vergleich wurde deshalb die von Friedmann (1937) entwickelte verteilungsunabhängige Rangvarianzanalyse für mehrere verbundene Stichproben ausgewählt.

Für die GH-Sekretion ergibt sich diesem Verfahren entsprechend, mit den aus Tabelle 10 entnommenen Werten, die in Tabelle 2 dargestellte Rangzu- teilung.

	Placebo	5mg	10mg	20mg	30mg
A	2	3	1	4	5
B	3	2	4	1	5
C	2	1	3	4	5
D	5	1	2	3	4

Tabelle 2: Rangverteilung der GH-Gesamtausschüttung (Flächenintegrale der einzelnen Probanden) nach Durchführung der Friedmanntestes

Der Test besteht in einem Vergleich eines tabellierten Schwellenwertes mit einer aus den Untersuchungsergebnissen errechneten Prüfgröße.

Schwellenwert (Michaelis, 1971) für:

(k=5, n=4, p=0,05) = 8,8

Prüfgröße (Friedmann, 1937)

$$XR^2 = \left[\frac{12}{nk(k+1)} \sum_{i=1}^k R_i^2 \right] - 3n(k+1) = 7,8$$

Da die Prüfgröße den Schwellenwert nicht überschreitet, besteht zwischen den einzelnen Dosierungen und gegenüber Placebo kein signifikanter Unterschied.

d) Zusammenfassende Wertung

Obwohl, wie die statistische Auswertung zeigt, kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Dosierungen und gegenüber Placebo besteht, ist bei Betrachtung der graphischen Darstellung nicht zu übersehen, daß es, zumindest bei der 30 mg Dosierung zu einer deutlichen GH-Stimulation bei 3 Probanden kommt.

2. Prolaktin

a) PRL-Sekretion der Probanden A bis D nach Verabreichung von Placebo und KC 2264 5 mg, 10 mg, 20 mg und 30 mg p.o. Deskriptive Auswertung und Graphische Darstellung

Deskriptive Auswertung

Bei Verabreichung von Placebo (Abbildung 8, Tabelle 11) liegen die PRL-Werte aller Probanden zu Versuchsbeginn unter 400 uU/ml und somit im Normbereich. Bei allen Probanden ist ein leichtes Absinken der PRL-Werte im Untersuchungsverlauf festzustellen.

Die Gabe von 5 mg KC 2264 (Abbildung 9, Tabelle 12) führt bei drei der vier Probanden zu einer Erhöhung der PRL-Sekretion. B, C und D zeigen ab t=60 eine mäßige Stimulation, deren Maxima zwischen t=120 und t=210 liegen. Dabei werden Werte zwischen 840 uU/ml und 1037 uU/ml erreicht. A verbleibt, von geringen Schwankungen abgesehen, im basalen Bereich.

Die Verabreichung von 10 mg KC 2264 (Abbildung 10, Tabelle 13) führt bei den Probanden A, B und C zu einer deutlichen Stimulation, mit Maximalwerten von 1483 uU/ml zum Zeitpunkt t=150. D zeigt eine geringe Stimulation nahe dem Basalbereich von 400 uU/ml.

Nach Einnahme von 20 mg KC 2264 (Abbildung 11, Tabelle 14) zeigen wieder A, B und C eine deutliche bei t=30 beginnende Stimulation, die aber bei keinem der drei Probanden so hoch ist, wie nach Verabreichung von 10 mg. D zeigt wiederum eine nahezu gleichbleibende Kurve mit einer mäßigen Stimulation, die jedoch höher ist, wie nach Einnahme von 10 mg.

Nach Gabe von 30 mg KC 2264 (Abbildung 12, Tabelle 15) zeigen die Probanden A und C ihre höchste PRL-Sekretion, wobei C mit einem Wert von 1950 uU/ml die höchste, während der gesamten Untersuchung gemessene PRL-Ausschüttung erreicht. Auch B zeigt eine deutliche Stimulation, die zum Zeitpunkt t=120 ihren Höhepunkt erreicht, aber deren Maximalwert geringer ist wie bei der Verabreichung von 10 mg. D zeigt wieder die geringste Stimulation mit einem Maximalwert von 820 uU/ml bei t=60, der ungefähr dem Maximalwert entspricht, der nach Gabe von 5 mg erreicht wurde.

Graphische Darstellung

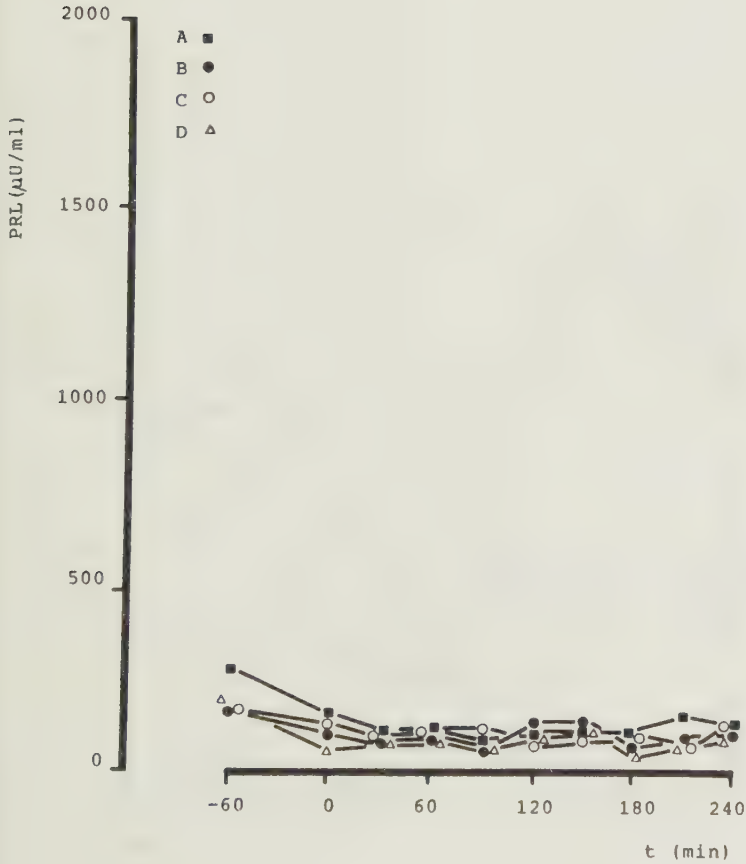


Abbildung 8: PRL ($\mu\text{U/ml}$) der Probanden A bis D nach
Verabreichung von Placebo p.o.

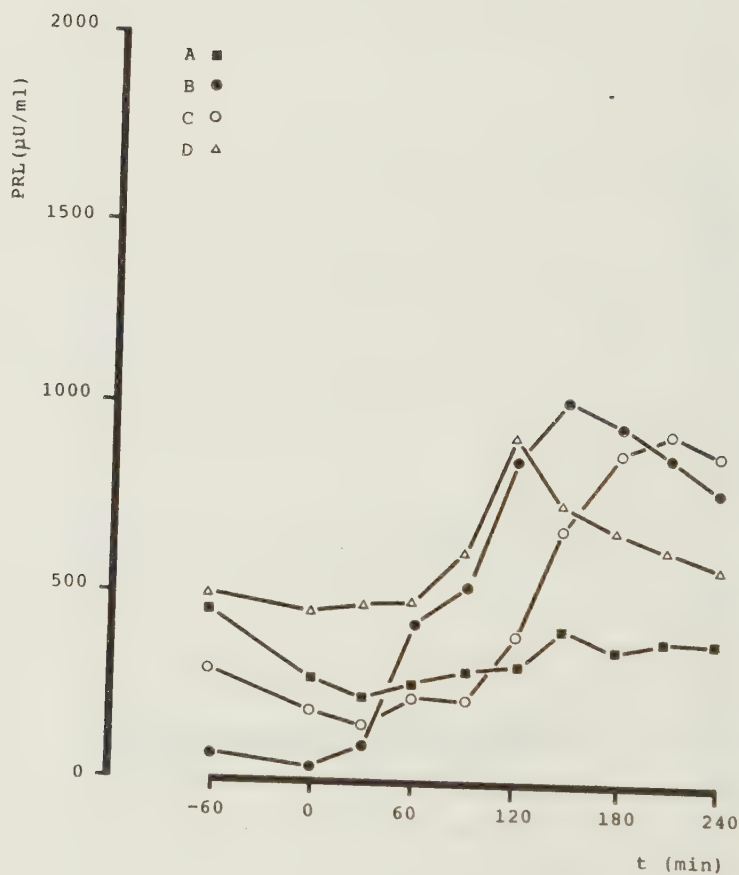


Abbildung 9: PRL ($\mu\text{U/ml}$) der Probanden A bis D nach Verabreichung von KC 2264 5 mg p.o.

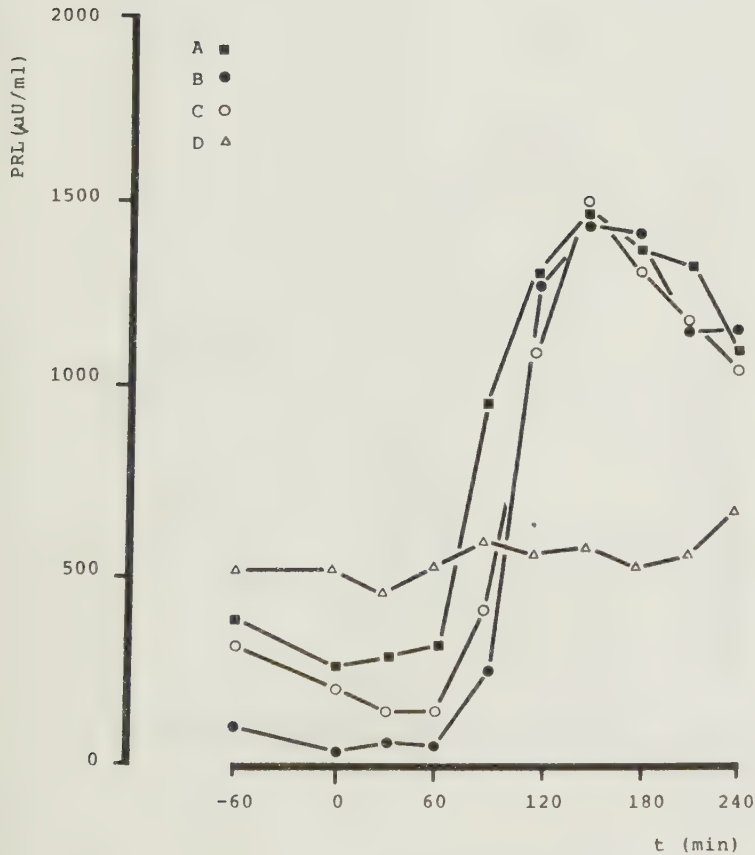


Abbildung 10: PRL ($\mu\text{U/ml}$) der Probanden A bis D nach
Verabreichung von KC 2264 10 mg p.o.

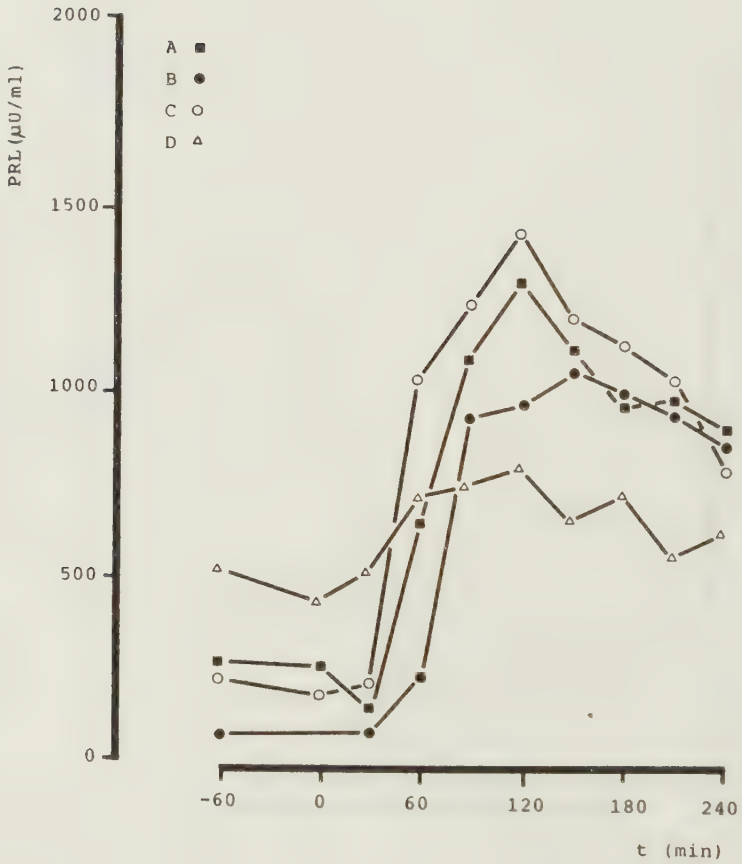


Abbildung 11: PRL ($\mu\text{U/ml}$) der Probanden A bis D nach Verabreichung von KC 2264 20 mg p.o.

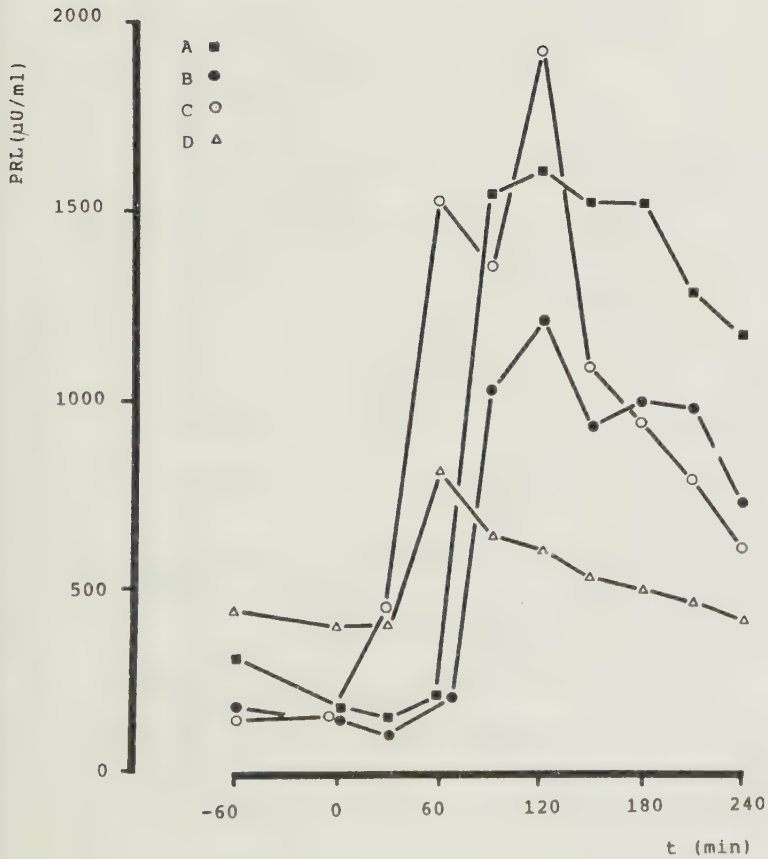


Abbildung 12: PRL ($\mu\text{U/ml}$) der Probanden A bis D nach Verabreichung von KC 2264 30 mg p.o.

b) PRL-Mittelwerte und PRL-Gesamtausschüttung nach Verabreichung der Substanzen in den verschiedenen Dosierungen

Die graphische Darstellung der Mittelwerte (Abbildung 13, Tabelle 16) läßt eine mäßige Stimulation bei 5 mg erkennen, die bei Verabreichung von 10 mg, 20 mg und 30 mg sehr viel deutlicher ist. Die Mittelwertskurven dieser Dosierungen haben einen sehr ähnlichen Verlauf und liegen mit ihren Maxima sehr dicht beieinander. So wird bei 30 mg der höchste Wert erreicht, jedoch liegt der Maximalwert von 10 mg geringfügig höher, als der von 20 mg. Nach einem initialen Abfall beginnt bei allen Dosierungen der Sekretionsanstieg im Zeitpunkt $t=30$ um zwischen $t=120$ und $t=150$ den Maximalwert zu erreichen.

Bei der graphischen Darstellung der Prl-Gesamtaus-
schüttung (Abbildung 14, Tabelle 17) wird nach Verabreichung von Placebo eine ganz geringe, nach 5 mg bereits eine relativ hohe Sekretion sichtbar. Bei einer Dosierung von 10 mg, 20 mg und 30 mg KC 2264 p.o. zeigt sich jeweils eine nahezu identische Gesamtausschüttung, die jedoch gegenüber 5 mg deutlich höher ist.

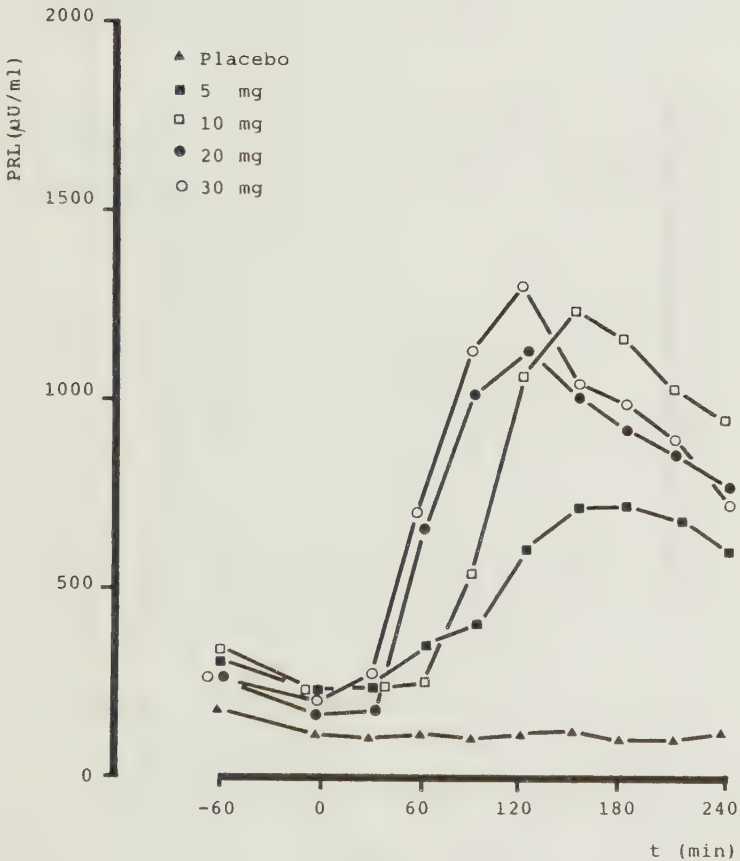


Abbildung 13: PRL ($\bar{x}$) ($\mu\text{U/ml}$) der Probanden A bis D nach peroraler Verabreichung von Placebo und KC 2264 in den Dosierungen 5 mg, 10 mg 20 mg und 30 mg

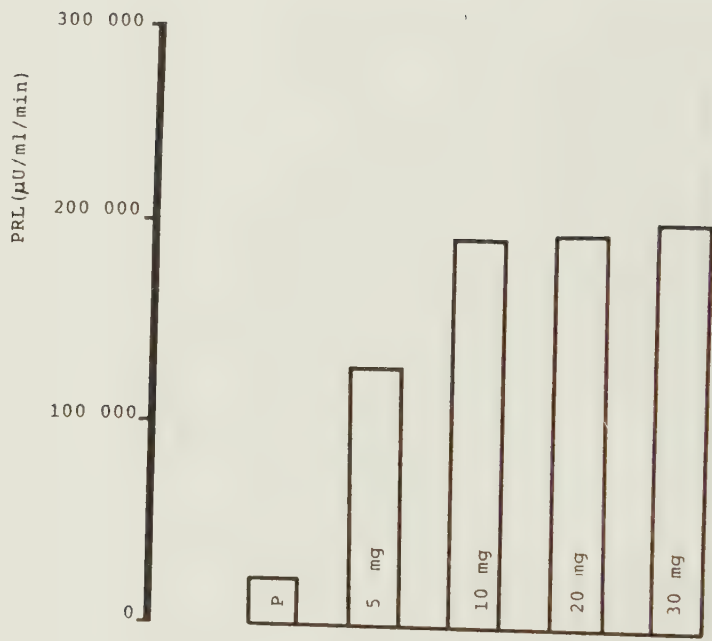


Abbildung 14: PRL-Gesamtausschüttung (gemittelte Flächenintegrale $\bar{x}$ in $\mu\text{U/ml}$) bei den Probanden A bis D nach Verabreichung von Placebo p.o. und KC 2264 in den Dosierungen 5 mg, 10 mg, 20 mg und 30 mg

c) Statistische Auswertung der PRL-Sekretion

Analog dem Vorgehen beim Wachstumshormon wurde auch hier eine Prüfung auf Normalverteilung vorgenommen, die ebenfalls abgelehnt werden mußte.

Für die PRL-Sekretion ergibt sich nach dem Verfahren von Friedman (1937), mit den aus Tabelle 17 entnommenen Werten, die in Tabelle 3 dargestellte Rangzuteilung.

	Placebo	5mg	10mg	20mg	30mg
A	1	2	4	3	5
B	1	2	5	3	4
C	1	2	3	4	5
D	1	4	3	5	2

Tabelle 3: Rangverteilung der PRL-Gesamtausschüttung (Flächenintegrale der einzelnen Probanden) nach Durchführung der Friedmanntestes

Wie beim Wachstumshormon, beträgt auch beim Prolaktin der

Schwellenwert für

(k=5, n=4, p=0,05) - 8,8

Prüfgröße XR^2 - 10,2

Da die Prüfgröße den Schwellenwert überschreitet, ergibt sich auf dem p=0,05 Niveau ein signifikanter Unterschied zwischen den Dosierungen und gegenüber Placebo.

Um festzustellen, zwischen welchen Dosierungen signifikante Unterschiede bestehen, wurde der t-Test für verbundene Stichproben (Sachs, 1978) gerechnet. So ergibt sich bei der Prüfung, ob die Verabreichung von 5 mg gegenüber Placebo signifikant ist:

Tabellenwert - 2,26

Rechenwert - 2,79

Da der Rechenwert den Tabellenwert überschreitet ergibt bereits eine Dosierung von 5 mg KC 2264 einen signifikanten Unterschied gegenüber Placebo.

d) Zusammenfassende Wertung der PRL-Sekretion

Wie schon aus der graphischen Darstellung ersichtlich wird, kommt es bereits bei einer Verabreichung von 5 mg KC 2264 zu einem deutlichen Sekretionsanstieg, der sich auch statistisch nach-

weisen läßt. 10 mg, 20 mg und 30 mg rufen eine noch viel deutlichere Stimulation hervor, wobei aber die Sekretionsunterschiede zwischen den einzelnen Dosierungen ganz gering sind.

3. Cortisol

a) Cortisol-Sekretion der Probanden A bis D nach Verabreichung von Placebo und KC 2264 30 mg p.o. Deskriptive Auswertung und Graphische Darstellung

Nach Gabe von Placebo (Abbildung 15, Tabelle 18) fällt bei allen Probanden der Cortisolspiegel vom Beginn der Untersuchung bei $t=-60$ bis eine Stunde danach stark ab. Bei A, C, D erfolgt ein leichter Anstieg, bei B fällt er weiterhin ab.

Nach 30 mg KC 2264 (Abbildung 16, Tabelle 19) zeigt sich bei A und C ein initialer Abfall, wobei A im basalen Bereich verbleibt und bei C nach Verumgabe ein Anstieg zu verzeichnen ist. Bei B und D besteht bei Verumgabe eine erhöhte Sekretion, wobei bei B nach anfänglichem Abfall ein Anstieg erfolgt; bei D ist über den gesamten Zeitraum kaum eine Änderung zu verzeichnen.

Graphische Darstellung

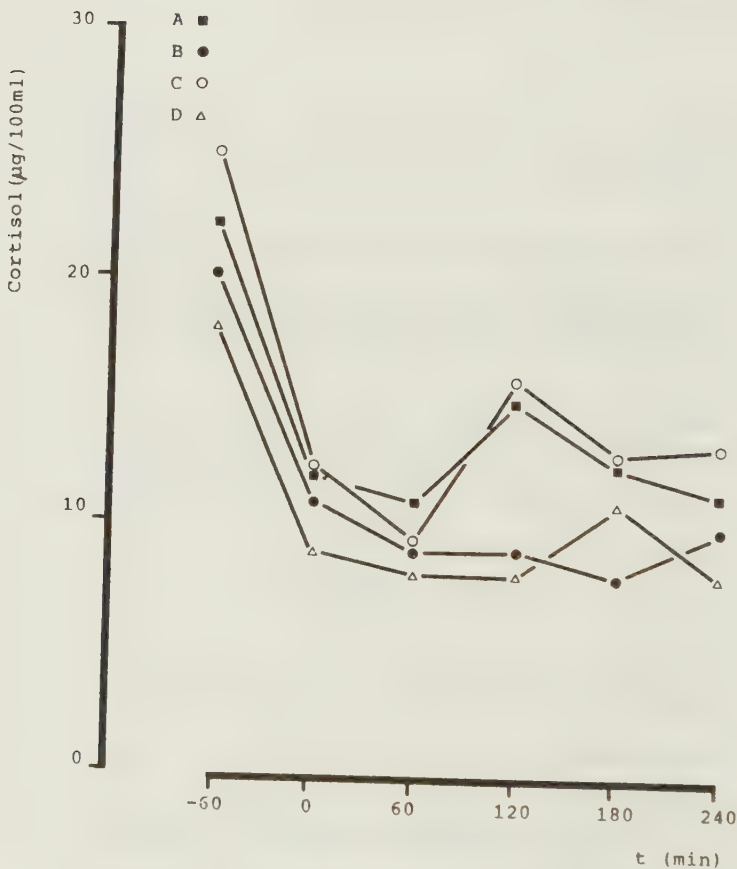


Abbildung 15: Cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ml}$) bei den Probanden A bis D nach Verabreichung von Placebo p.o.

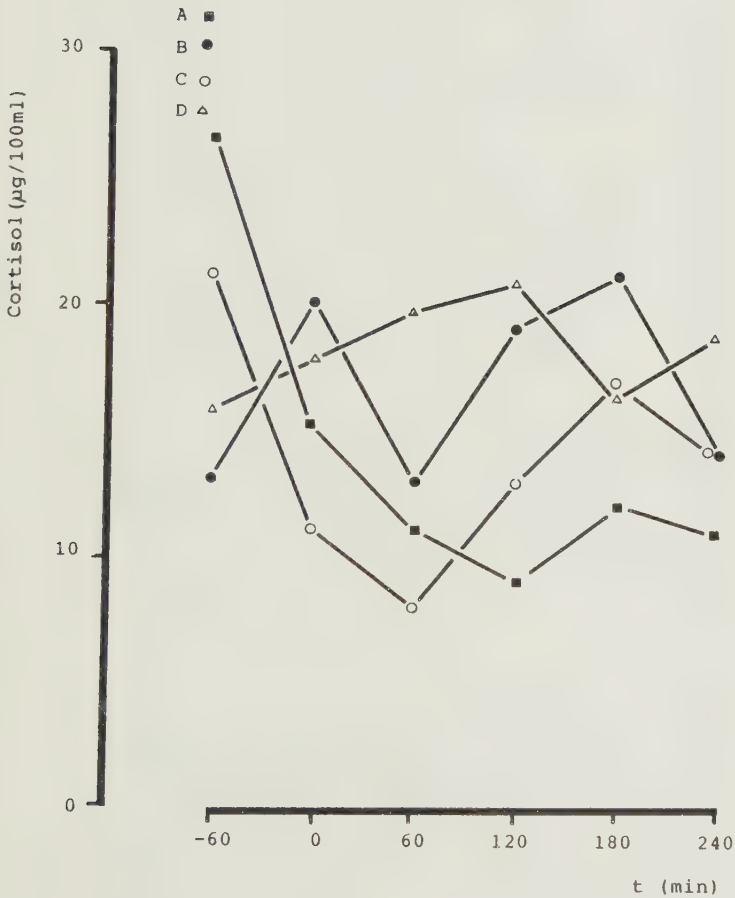


Abbildung 16: Cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ml}$) bei den Probanden A bis D nach Verabreichung von KC 2264 30 mg p.o.

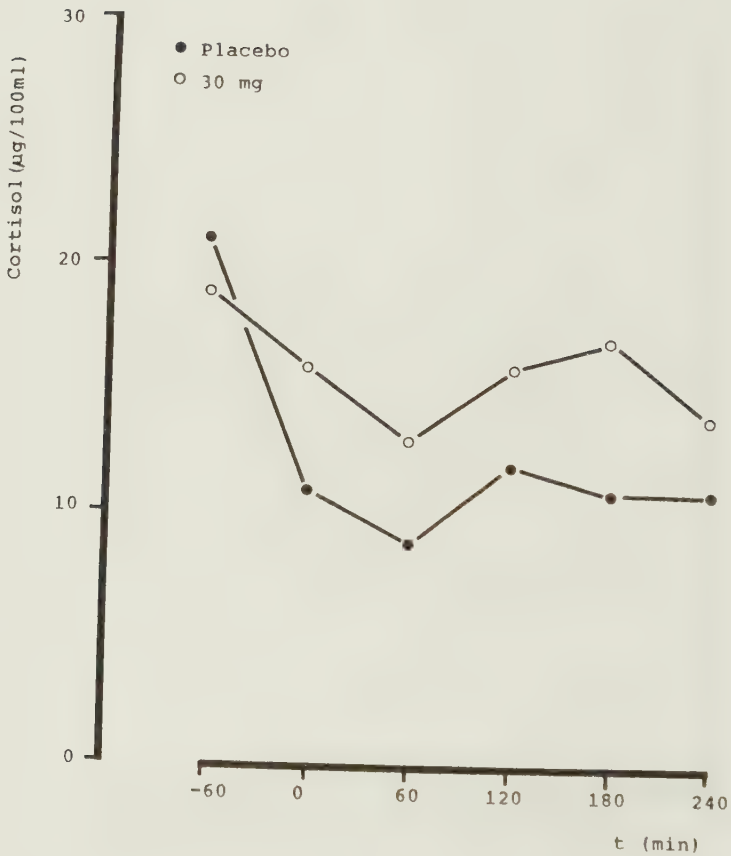


Abbildung 17: Cortisol (X) (µg/100ml) der Probanden A bis D nach Verabreichung von Placebo p.o. und KC 2264 30 mg p.o.

b) Statistische Auswertung der Cortisol-Sekretion

Wie die graphische Darstellung der Cortisol-Sekretion nach Verabreichung von Placebo und 30 mg KC 2264 p.o. zeigt, kommt es nach Gabe der Testsubstanz doch zu einer Irritation der Cortisolausschüttung. Für die statistische Auswertung wurde der t-Test für verbundene Stichproben gerechnet. Da der Rechenwert von 2,38 den Tabellenwert von 2,57 nicht überschreitet, gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Verabreichung von Placebo und der Verabreichung von 30 mg KC 2264.

Eine wertende Beurteilung erscheint, vor allem im Hinblick auf die geringe Zahl der Probanden, nicht gerechtfertigt, so daß eine Aussage über eine Cortisol stimulierende Wirkung der Substanz nicht gemacht werden kann.

4. Auswertung der Ergebnisse von Blutdruck-, Puls- und Blutzuckermessungen

Die bei den jeweiligen Blutabnahmen bestimmten systolischen und diastolischen Blutdruckwerte, die Pulsfrequenzen und die Höhe des Blutzuckers wurden in der Anlage tabellarisch aufgelistet.

Tabelle 20 bis Tabelle 35

Die systolischen und diastolischen Blutdrucke der Probanden A bis D wurden gemittelt, und mit dem Phasenhäufigkeitstest von Wallis und Moore auf Abweichungen im zeitlichen Verlauf überprüft. Auf diese Weise sollten eventuell auftretende Veränderungen des Blutdrucks erfaßt werden. Ebenso wurde mit der Pulsfrequenz und dem Blutzucker verfahren.

Ein signifikantes Abweichen von Blutdruck, Puls und Blutzucker konnte in keiner Untersuchung festgestellt werden.

S. Auswertung der Nebenwirkungen

Nach Placebo p.o.

- Proband A fühlt sich während der ganzen Untersuchung müde
- bei den Probanden B, C und D wurden keinerlei Nebenwirkungen registriert

Nach KC 2264 5 mg p.o.

- Proband A wird zum Zeitpunkt t=30 müde und hat das Gefühl, die ganze Nacht vor der Untersuchung nicht geschlafen zu haben. Glaubt nach Untersuchungsende Placebo bekommen zu haben.
- Proband C fühlt sich zum Zeitpunkt t=90 müde und bekommt starken Durst
- bei den Probanden B und D stellen sich keine Nebenwirkungen ein.

Nach KC 2264 10 mg p.o.

- Proband D friert peripher bei t=30 und fühlt sich müde
- Die Probanden A, B und C fühlen keine Nebenwirkungen, wobei Proband C überzeugt ist Placebo bekommen zu haben.

Nach KC 2264 20 mg p.o.

- Proband A gibt an keine Nebenwirkungen zu verspüren
- Proband B wird aggressiv bei t=120, er bleibt aggressiv bei t=150 und beruhigt sich erst wieder nach dem Aufstehen bei t=240.
- Proband C fühlt zum Zeitpunkt t=90 starke Müdigkeit
- Proband D wird bei t=45 müde und verspürt bei t=180 eine allgemeine motorische Hyperaktivität, besonders in den Beinen. Im Zeitpunkt t=240 ist er weiterhin sehr unruhig, die Beine sind aber nicht mehr besonders betroffen. Im Gesicht zeigt er eine starke Hyperämie.

Nach KC 2254 30 mg p.p.

- Proband A kann sich bei t=30 nicht mehr konzentrieren; bei t=120 wird er müde und bei t=150 ungeduldig; im Zeitpunkt t=210 verspürt er einen starken Drang aufzustehen; der Proband war am Abend noch sehr unruhig und konnte schlecht einschlafen.
- Proband B verspürt zum Zeitpunkt t=60 Mundtrockenheit, wird motorisch unruhig und zunehmend aggressiv; er will bei t=120 die Untersuchung abbrechen; erst nachdem ihm erlaubt worden ist aufzustehen, ist er mit der Fortführung der Untersuchung einverstanden; bei t=150 ist die Mundtrockenheit vorüber und bei t=180 hat sich der Proband wieder etwas beruhigt; bei t=210 zeigt er einen feinschlägigen Tremor, der durch ihn nicht beeinflussbar ist; nach Untersuchungsende zeigt er leichte Dyskinesie: Verkrampfung der Kinn- und Halsmuskulatur, wogegen er 2 Tabletten Akineton bekommt; der Proband konnte bis zwei Uhr nachts nicht einschlafen, klagte am nächsten Tag über Unkonzentriertheit, und verspürte noch ein Vibrieren, das nur langsam nachließ.

- Proband C wird bei t=30 zunehmend müder und unkonzentrierter; bei t=60 beginnt er zu schwitzen und wird immer unruhiger und verspürt im Lauf der Untersuchung einen solchen Bewegungsdrang, daß er es im Bett kaum noch aushält; erst kurz vor dem Aufstehen bei t=240 fühlt er sich etwas wohler.
- Proband D wird ungefähr eine dreiviertel Stunde nach Verumgabe unruhig und etwas aggressiv; bei t=60 hat er Mühe ruhig im Bett zu liegen und flucht laut; er bekommt ein Erythem im Gesicht, klagt über starke Mundtrockenheit und beginnt im kühlen Raum zu schwitzen; bei t=220 wird eine Tachykardie bis 144/min registriert, die ungefähr fünf Minuten andauert; am Abend des Untersuchungstages verspürte er noch starken Bewegungsdrang und machte deshalb einen Waldlauf über mehrere Kilometer; trotzdem hielt die Unruhe an und ließ nur ganz langsam im Laufe des nächsten Tages nach.

Zusammenfassend läßt sich festhalten, daß die bei den Untersuchungen aufgetretenen Nebenwirkungen die typische Symptome zeigten, wie sie nach Verabreichung von hochdosierten Neuroleptika auftreten.

E DISKUSSION

Nach bisher vorliegenden Untersuchungen führt die Verabreichung von Neuroleptika zu einem Anstieg von Prolaktin (Martin et al., 1977), während die Wachstumshormonsekretion (Laakmann et al., 1978) und die Cortisolsekretion (Laakmann et al., 1984) unbeeinflusst bleiben. Das von uns, in der vorgelegten Untersuchung, geprüfte Präparat zeigte, auf Grund der tierexperimentellen Voruntersuchungen und der chemischen Struktur, die Eigenschaften eines Neuroleptikums vom Typ eines Butyrophenon-derivates.

Das Hormonsekretionsprofil des Prolaktins betreffend verhält sich die Substanz wie ein Neuroleptikum. Sie zeigt bereits in niedriger Dosierung eine gute, und in höherer Dosierung eine ausgeprägte Prolaktin-Sekretion, die auch im statistischen Vergleich auf dem 5% Niveau signifikant ist. Auch die, nach Gabe von 30 mg deutlich auftretenden Nebenwirkungen, weisen auf die Zugehörigkeit des Präparates zur Gruppe der Neuroleptika hin.

Anders als erwartet verhielt sich die Wachstumshormonsekretion der geprüften Substanz. Obwohl der statistische Vergleich keinen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Dosierungen und gegenüber Placebo ergab, war doch, zumindest bei der 30 mg Dosierung, eine relevante GH-Sekretion festzustellen.

Die Cortisol-Sekretion ist auch in der Literatur nur wenig untersucht, und bei unseren Versuchen zeigte sich, daß zwar eine Veränderung eintritt, die aber recht unspezifisch ist und eigentlich keine Wertung zuläßt.

Die eingangs gestellten Fragen können nach Abschluss der Untersuchungen wie folgt beantwortet werden: Bei KC 2264 handelt es sich, nach dem von uns bestimmten Hormonsekretionsprofil, offensichtlich um eine neuroleptisch wirksame Substanz. Sie wird aber erst in so hohen Dosierungen wirksam, daß eine Anwendung beim Menschen, wegen der starken Nebenwirkungen, nicht möglich ist. Über die Ursache für die bei unseren Untersuchungen festgestellte GH-stimulierende Wirkung können nur Vermutungen geäußert werden. Denkbar wäre, daß die GH-Sekretion durch Stress oder durch die starken Nebenwirkungen des Präparates hervorgerufen wurde. Um gültige Aussagen darüber treffen zu können, müßte eine neue Untersuchung mit einer größeren Probandenzahl durchgeführt werden.

F ZUSAMMENFASSUNG

Die vorgelegte Arbeit ist der Versuch, ein nach den tierexperimentellen Voruntersuchungen interessantes Präparat auf seine Wirkung beim Menschen zu untersuchen. Dabei wollten wir durch die Bestimmung des Hormonsekretionsprofils des Hypophysenvorderlappens nach Verabreichung dieser Substanz, Hinweise auf seine Wirkungsweise und Anwendbarkeit beim Menschen erhalten. Zu erwarten war das Hormonsekretionsprofil eines Neuroleptikums. Nach Verabreichung der Substanz KC 2264 an vier Probanden wurde ein signifikanter Anstieg der Prolaktin-Sekretion gemessen. Eine wesentliche Beeinflussung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierencindenachse, die wir durch die Bestimmung des Cortisol-Spiegels untersuchten, ergab sich nicht. Die bei dieser Untersuchung festgestellte, zwar nicht signifikante, aber, zumindest in höherer Dosierung, doch deutliche Wachstumshormonsekretion, die bei einem typischen Neuroleptikum nicht zu erwarten war, läßt sich auf Grund von unseren, nur an wenigen Probanden durchgeführten Untersuchungen, nicht klar zuordnen. Bei Prüfung der Verträglichkeit wurde festgestellt, daß die Substanz wegen ihrer starken Nebenwirkungen, beim Menschen nicht angewendet werden sollte.

G ANLAGEN

t	A	B	C	D
-60	0,3	0,8	0,9	0,8
0	0,5	1,0	1,1	1,2
30	0,7	0,7	1,4	1,7
60	1,5	0,9	1,1	3,5
90	2,3	0,8	0,6	6,3
120	1,7	0,7	1,2	1,6
150	2,0	1,3	1,3	2,0
180	1,4	2,1	1,4	3,2

Tabella 4: GH (ng/ml) bei den Probanden A bis D
nach Verabreichung von Placebo p.o.

t	A	B	C	D
-60	0,4	0,7	0,6	0,2
0	7,8	0,8	0,5	2,9
30	3,6	0,7	0,4	1,4
60	3,1	1,4	0,5	2,1
90	2,2	0,6	0,5	1,1
120	1,0	0,7	0,5	0,5
150	0,6	0,7	0,9	0,4
180	0,4	1,2	9,6	0,6

Tabella 5: GH (ng/ml) bei den Probanden A bis D
nach Verabreichung von KC 2264 5 mg p.o.

t	A	B	C	D
-60	0,3	1,0	0,6	0,2
0	0,1	0,9	0,5	0,6
30	0,4	1,2	0,6	0,2
60	0,4	1,2	0,6	0,2
90	0,3	1,0	2,0	0,2
120	0,2	1,0	8,5	0,7
150	0,3	0,9	8,1	5,2
180	3,6	1,8	13,6	1,5

Tabella 6: GH (ng/ml) bei den Probanden A bis D nach Verabreichung von KC 2264 10 mg p.o.

t	A	B	C	D
-60	0,2	0,6	0,5	0,2
0	0,4	0,6	0,5	0,2
30	0,3	0,7	0,4	0,1
60	0,4	0,7	1,4	0,2
90	0,3	0,6	16,7	4,9
120	3,1	0,6	15,5	1,9
150	13,7	0,8	16,8	0,8
180	17,0	0,8	9,9	0,3

Tabella 7: GH (ng/ml) bei den Probanden A bis D nach Verabreichung von KC 2264 20 mg p.o.

t	A	B	C	D
-60	1,2	2,8	0,3	0,5
0	0,3	3,1	0,3	0,8
30	0,5	3,1	0,4	0,5
60	3,2	4,3	10,5	0,4
90	16,0	2,4	23,3	6,0
120	19,8	9,0	15,4	1,9
150	14,8	7,9	11,0	0,6
180	11,6	11,4	7,0	5,6

Tabella 8: GH (ng/ml) bei den Probanden A bis D nach Verabreichung von KC 2264 30 mg p.o.

t	Placebo	5mg	10mg	20mg	30mg
-60	0,7	0,5	0,5	0,4	1,2
0	1,0	3,0	0,5	0,4	1,1
30	1,1	1,5	0,6	0,4	1,1
60	1,8	1,8	0,6	0,7	4,6
90	2,5	1,1	0,9	5,6	11,9
120	1,3	0,7	2,6	5,3	11,5
150	1,7	0,7	3,6	8,0	8,6
180	2,0	2,9	5,1	7,0	8,9

Tabella 9: GH-Mittelwerte (ng/ml) der Probanden A bis D nach peroraler Verabreichung von Placebo und KC 2264 in den Dosierungen 5 mg, 10 mg, 20 mg und 30 mg

	Placebo	5mg	10mg	20mg	30mg
A	103	420	89	816	1712
B	175	142	195	124	947
C	203	193	751	1798	1979
D	546	203	263	279	349
X	257	240	350	754	1247

Tabella 10: GH-Flächenintegrale (=Gesamt-GH-Sekretion in ng/ml/min) nach Verabreichung von Placebo und KC 2264 in den Dosierungen 5 mg, 10 mg, 20 mg und 30 mg bei den Probanden A bis D.

t	A	B	C	D
-60	269	157	153	147
0	151	94	131	62
30	118	74	117	74
60	119	84	116	72
90	98	68	125	72
120	110	118	116	92
150	111	93	116	90
180	109	77	103	75
210	152	87	106	86
240	134	117	130	96

Tabella 11: PRL (μ U/ml) bei den Probanden A bis D nach Verabreichung von Placebo p.o.

t	A	B	C	D
-60	481	77	246	503
0	266	42	194	454
30	205	115	169	463
60	248	421	214	498
90	250	530	214	630
120	322	873	413	840
150	422	1037	710	772
180	383	964	897	700
210	398	880	935	665
240	390	814	817	585

Tabella 12: PRL (μ U/ml) bei den Probanden A bis D
nach Verabreichung von KC 2264 5 mg p.o.

t	A	B	C	D
-60	375	96	333	554
0	268	43	205	548
30	272	29	174	479
60	324	38	175	524
90	987	230	447	658
120	1303	1373	1103	570
150	1478	1472	1483	615
180	1350	1424	1336	541
210	1306	1122	1202	582
240	1119	1117	1059	649

Tabella 13: PRL (μ U/ml) bei den Probanden A bis D
nach Verabreichung von KC 2264 10 mg p.o.

t	A	B	C	D
-60	270	82	269	523
0	263	60	186	438
30	152	79	230	513
60	656	272	1030	762
90	1089	932	1269	768
120	1290	952	1427	780
150	1091	1030	1198	672
180	962	924	1124	718
210	973	910	1030	545
240	890	846	809	617

Tabella 14: PRL ($\mu\text{U/ml}$) bei den Probanden A bis D nach Verabreichung von KC 2264 20 mg p.o.

t	A	B	C	D
-60	290	158	177	464
0	172	134	137	410
30	147	102	426	442
60	198	196	1556	820
90	1529	1024	1462	684
120	1658	1184	1948	604
150	1500	922	1078	548
180	1514	980	956	496
210	1296	958	815	464
240	1246	700	671	444

Tabella 15: PRL ($\mu\text{U/ml}$) bei den Probanden A bis D nach Verabreichung von KC 2264 30 mg p.o.

t	Placebo	5mg	10mg	20mg	30mg
-60	182	327	340	286	272
0	110	239	226	237	213
30	96	238	238	244	279
60	98	345	265	680	693
90	91	406	581	1015	1175
120	109	612	1087	1112	1349
150	103	735	1262	998	1012
180	91	736	1163	932	987
210	108	720	1053	864	883
240	119	652	986	790	765

Tabella 16: PRL-Mittelwerte ($\mu\text{U/ml}$) der Probanden A bis D nach peroraler Verabreichung von Placebo und KC 2264 in den Dosierungen 5 mg, 10 mg, 20 mg und 30 mg

	Placebo	5mg	10mg	20mg	30mg
A	28.270	76.620	235.130	201.890	260.460
B	20.570	153.200	182.420	170.060	175.780
C	28.520	121.710	197.160	231.460	248.420
D	19.920	152.350	138.030	155.670	132.460

$\bar{x}$	24.320	125.970	188.185	189.770	204.280
-----------	--------	---------	---------	---------	---------

Tabella 17: PRL-Flächenintegrale (= Gesamt-PRL-Sekretion in $\mu\text{U/ml/min}$) bei den Probanden A bis D nach Verabreichung von Placebo und KC 2264 in den Dosierungen 5 mg, 10 mg, 20 mg und 30 mg

t	A	B	C	D	$\bar{x}$
-60	21,9	20,2	24,9	18,4	21,4
0	12,1	10,9	12,1	9,4	11,1
60	10,8	8,7	9,1	7,7	9,1
120	15,2	8,8	16,1	7,8	12,0
180	12,5	8,2	12,8	11,2	11,2
240	11,5	9,8	13,5	8,3	10,8

Tabelle 18: Cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ml}$) bei den Probanden A bis D nach Verabreichung von Placebo p.o.

t	A	B	C	D	$\bar{x}$
-60	26,6	12,7	21,0	16,0	19,1
0	15,1	20,0	10,5	18,3	16,0
60	11,4	12,6	8,1	19,8	13,0
120	9,2	19,1	12,9	21,1	15,5
180	11,6	21,0	16,9	16,5	16,5
240	10,7	13,9	14,3	18,7	14,4

Tabelle 19: Cortisol ($\mu\text{g}/100\text{ml}$) bei den Probanden A bis D nach Verabreichung von KC 2264 30 mg p.o.

t	A	B	C	D	$\bar{x}$
-60	80	60	68	68	68
0	94	60	68	80	76
30	80	70	68	72	73
60	76	70	64	76	72
90	76	62	64	64	67
120	72	56	64	76	67
150	72	50	64	84	68
180	72	54	60	80	67
210	72	52	64	76	66
240	72	56	64	84	69

Tabelle 20: Puls (min^{-1}) der Probanden A bis D nach
Verabreichung von KC 2264 5 mg p.o.

t	A	B	C	D	$\bar{x}$
-60	80	52	72	72	76
0	68	52	72	72	71
30	72	52	68	64	64
60	80	52	68	68	67
90	76	52	72	72	68
120	76	52	68	72	67
150	76	52	64	64	64
180	76	48	68	76	67
210	80	52	60	76	67
240	72	52	60	76	61

Tabelle 21: Puls (min^{-1}) der Probanden A bis D nach
Verabreichung von KC 2264 10 mg p.o.

t	A	B	C	D	$\bar{x}$
-60	72	60	76	60	64
0	64	56	76	60	64
30	64	56	80	68	67
60	72	52	72	68	66
90	68	56	72	76	68
120	68	68	76	76	72
150	68	64	72	84	72
180	76	60	75	92	76
210	72	56	72	88	72
240	72	56	80	86	74

Tabella 22: Puls (min^{-1}) der Probanden A bis D nach
Verabreichung von KC 2264 20 mg p.o.

t	A	B	C	D	$\bar{x}$
-60	80	58	68	76	74
0	72	56	64	76	65
30	64	68	68	64	66
60	68	64	68	100	75
90	64	60	64	92	70
120	72	80	72	76	75
150	68	60	68	84	70
180	68	64	72	76	70
210	84	64	72	116	84
240	65	68	72	96	75

Tabella 23: Puls (min^{-1}) der Probanden A bis D nach
Verabreichung von KC 2264 30 mg p.o.

t	A	B	C	D	$\bar{x}$
-60	110	110	115	115	115
0	110	115	115	110	115
30	110	110	110	140	117
60	110	120	115	115	115
90	115	110	110	135	117
120	110	110	110	115	111
150	120	110	110	140	120
180	120	120	110	125	119
210	115	140	115	120	122
240	110	120	115	125	118

Tabella 24: Systolischer Blutdruck (mmHg) nach
Verabreichung von KC 2264 5 mg p.o.

t	A	B	C	D	$\bar{x}$
-60	130	100	115	100	123
0	120	105	110	125	115
30	120	95	110	100	106
60	110	95	110	100	104
90	110	100	110	110	108
120	110	85	110	100	101
150	110	100	105	100	104
180	110	90	115	95	103
210	120	95	110	100	106
240	130	100	110	115	114

Tabella 25: Systolischer Blutdruck (mmHg) nach
Verabreichung von KC 2264 10 mg p.o.

t	A	B	C	D	$\bar{x}$
-60	110	90	130	100	100
0	105	90	130	110	109
30	100	110	140	145	124
60	90	110	125	135	115
90	95	95	120	130	110
120	90	120	140	140	123
150	110	115	140	125	123
180	125	120	130	125	125
210	95	110	130	130	116
240	115	130	140	120	126

Tabella 26: Systolischer Blutdruck (mmHg) nach
Verabreichung von KC 2264 20 mg p.o.

t	A	B	C	D	$\bar{x}$
-60	125	125	120	95	122
0	125	125	115	95	112
30	120	130	120	95	116
60	115	125	125	115	120
90	115	130	120	120	123
120	120	140	115	130	126
150	115	150	120	130	129
180	120	130	125	135	128
210	125	130	120	125	125
240	120	145	120	135	130

Tabella 27: Systolischer Blutdruck (mmHg) nach
Verabreichung von KC 2264 30 mg p.o.

t	A	B	C	D	$\bar{x}$
-60	80	80	70	75	75
0	80	80	65	65	72
30	80	80	80	90	83
60	80	90	75	75	80
90	80	80	75	65	75
120	80	80	80	70	78
150	70	75	80	75	75
180	70	80	70	80	75
210	75	90	75	80	80
240	75	80	70	90	79

Tabella 28: Diastolischer Blutdruck (mmHg) nach
Verabreichung von KC 2264 5 mg p.o.

t	A	B	C	D	$\bar{x}$
-60	65	70	75	70	70
0	75	75	70	85	76
30	75	70	70	60	69
60	70	60	75	55	65
90	70	70	75	60	69
120	70	60	75	60	66
150	70	70	75	55	68
180	75	75	80	60	73
210	80	70	75	55	70
240	80	75	75	70	75

Tabella 29: Diastolischer Blutdruck (mmHg) nach
Verabreichung von KC 2264 10 mg p.o.

t	A	B	C	D	$\bar{x}$
-60	70	60	70	70	66
0	65	70	70	80	71
30	65	75	70	100	78
60	60	70	75	90	74
90	65	70	70	80	71
120	60	70	80	70	70
150	70	80	80	90	80
180	70	75	80	85	78
210	70	80	80	85	79
240	70	85	80	70	76

Tabelle 30: Diastolischer Blutdruck (mmHg) nach
Verabreichung von KC 2264 20 mg p.o.

t	A	B	C	D	$\bar{x}$
-60	80	80	85	65	77
0	80	80	85	65	77
30	85	80	90	65	80
60	85	85	90	75	84
90	85	90	85	90	88
120	95	100	75	85	89
150	80	100	90	90	90
180	80	80	85	90	84
210	75	80	85	95	84
240	80	95	90	95	90

Tabelle 31: Diastolischer Blutdruck (mmHg) nach
Verabreichung von KC 2264 30 mg p.o.

t	A	B	C	D	$\bar{x}$
-60	67	80	80	78	76
0	77	87	83	83	83
30	77	83	87	85	83
60	78	86	83	83	83
90	75	85	81	87	82
120	75	85	73	90	81
150	80	85	73	87	80
180	80	85	78	90	83
210	76	83	83	87	82
240	70	80	83	90	81

Tabella 32: Blutzucker (mg%) der Probanden A bis D nach Verabreichung von KC 2264 5 mg p.o.

t	A	B	C	D	$\bar{x}$
-60	62	79	75	60	69
0	69	76	85	85	79
30	70	77	81	95	81
60	73	79	80	107	85
90	80	77	81	95	83
120	74	73	83	90	80
150	72	78	80	86	79
180	74	77	70	87	77
210	70	72	78	87	77
240	71	76	77	90	79

Tabella 33: Blutzucker (mg%) der Probanden A bis D nach Verabreichung von KC 2264 10 mg p.o.

t	A	B	C	D	$\bar{x}$
-60	65	73	70	76	71
0	71	73	82	73	75
30	68	78	84	88	80
60	74	79	77	86	79
90	84	81	80	80	81
120	82	81	80	82	81
150	74	77	82	82	79
180	82	64	85	88	80
210	79	88	87	89	86
240	70	60	91	93	79

Tabelle 34: Blutzucker (mg%) der Probanden A bis D nach Verabreichung von KC 2264 20 mg p.o.

t	A	B	C	D	$\bar{x}$
-60	47	74	82	60	66
0	72	85	82	76	79
30	61	78	80	77	74
60	65	84	82	84	79
90	77	84	86	91	85
120	80	78	86	91	84
150	117	79	82	89	92
180	87	82	86	106	90
210	97	86	88	103	94
240	83	86	82	103	89

Tabelle 35: Blutzucker (mg%) der Probanden A bis D nach Verabreichung von KC 2264 30 mg p.o.

LITERATURVERZEICHNIS

Abrams, R.L., Parker, M.L., Bianco, S. (1966)
Hypothalamic regulation of growth hormone
secretion. *Endocrinology* 78: 605

Balestreri, R., Bertolini, S., Costello, C.
(1979) The neural regulation of ACTH secretion
in man. In: Polleri, A., MacLeod, R.M. (Eds)
*Neuroendocrinology: Biological and Clinical
Aspects*. Academic, London, 155-185

Beumont, P.J.U., Gelder, M.G., Friesen H.G.,
Harris, G.W., MacKinnon, P.C.B., Mandelbrote,
B.M., Wiles, D.H. (1974) The effect of phenothiazines on endocrine function: I Patients with inappropriate lactation and amenorrhea. *Br J Psychiatry* 124: 413-419

Beumont, P.J.U., Corker, C.S., Friesen, H.G.,
Kolakowska, I., Mandelbrote, B.M., Marshall,
J., Murray, M.A.F., Wiles, D.H. (1974) The
effect of phenothiazines on endocrine function
II Effects in men and post-menopausal women.
Br J Psychiatry 124: 420-430

Biosigma (1982) J-125 Prolaktin RIA. Biosigma
Broschüre

Blackard, W.G., Heidingsfelder, S.A. (1968) Adrenergic receptor control mechanism for growth hormone secretion. J. Clin. Invest. 47: 1407-1414

Blech, W. (1976) Regulation der Adenohypophyse durch hypothalamische Hormone. Zur Biochemie und Physiologie der Releasing-Hormone. Teil IV Somatostasin und Somatotropin-Releasinghormon. Endokrinologie 72: Heft 1 77-118

Boyd, A.E., Reichlin, S. (1978) Neural Control of prolactin secretion in man. Psychoneuro-endocrinology 3: 113-130

Brown, G.M., Reichlin, S. (1972) Psychologic and neural regulation of growth hormone secretion. Psychosom. Med. 34: 45-61

Brown, W.A., Laughren, T.P. (1981) Tolerance of prolactin-elevating effect of neuroleptics. Psychiatry Res. 5(3) 317-322

Bunney, W.E., Murphy, D.E. (1975) Strategies for the systematic study of neurotransmitter receptor function in man. In: Pre- and post-synaptic receptors. Usdin, E., Bunney, W.E. (eds.) Marcel Dekker Inc, New York

Caroll, B.J. (1972) The Hypothalamic-Pituitary Adrenal Axis: Functions, Control Mechanisms and Methods of study. In: Depressive Illness some Research studies Ed. Davies, B., Caroll, B.J., Thomas Springfield III: 23 -201

Catt, K.J. (1970) Growth hormone, Lancet 11 933-939

Clemens, J.A., Smalstieg, E.B., Sawyer, B.D. (1974) Antipsychotic drugs stimulate prolactin release. Psychopharmacologia 40: 123-127

David, H.A., Hartley, H.D., Pearson, E.S. (1954) The distribution of the ratio, in a single normal sample, of range to standard deviation Biometrika 41: 482-493

Diagnostic Products Corporation (DPC) (1983) Cortisol RIA (J-125). DPC Broschüre

Finkelstein, J.W., Roffway, H.P., Voyer, R.M., Kream, J., Hellmann, L. (1972) Age-related changes in the twenty-four-hour spontaneous secretion of growth hormones. J. Clin. Endocrinol. Metab. 35: 665-670

Frantz, A.G., Kleinberg, D.L., Noel, G.L.,

Suh, K. (1972) Effects of neuroleptics on the secretion of prolactin and growth hormone. In: Ebling, E.T.G., Henderson, T.W. (Eds) Endocrinology. American Elsevier, New York, 144-149.

Friedmann, M.: The use of ranks to avoid the assumption of normality implicit in the analysis of variance. J. Amer. Statist. Assoc. 32 (1937) 675-701

Gallagher, T.E., Yoshida, K., Roffwarg, H.D., Fukushima, D.K., Weitzmann, E.D., Hellman, L. (1973) ACTH and Cortisol secretory patterns in man. J. Clin. Endocrinol. Metab. 35: 1058-1068

Hyttel, J., Citalopram-pharmacological profile of a specific serotonin uptake inhibitor with antidepressant activity. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 6: 277-295

James, V.H.T., Landon, J., Fraser, R. (1968) Some observation on the control of corticosteroid secretion in man. Mem. Soc. Endocrinol. 127: 141-158

Jones, M.T., Brush, F.R., Neame, R.L.B. (1972) Characteristics of fast feedback control of corticotropin release by corticosteroids. J. Endocrinol. 55: 489-497

Kali-Chemie: Orientierender Bericht über
die pharmakologische Prüfung der Substanz KC
2264, Kali Chemie AG, Hannover 1979

Kendall, J.W. (1971) Feedback control of
adrenocorticotrophic hormone secretion. In:
Frontiers of Neuroendocrinology, Martini, L.,
Ganong, W.F. (Eds) pp 177-207, Oxford
University Press, New York.

Kleinberg, D.L., Noel, G.L., Frantz, A.G.
(1971) Chlorpromazine stimulation and L-dopa
suppression of plasma prolactin in man. J.
Clin. Endocrinol. 33: 873-876

Kolakowska, T., Wiles, D.H., McNeilly, A.S.,
Gelder, M.G. (1975) Correlation between plasma
levels of prolactin and chlorpromazine in
psychiatric patients. Psychol. Med. 5: 214-216

Kolakowska, T., Braddock, L., Wiles, D.,
Franklin, M., Gelder, M. (1981) Neuroendocrine
Tests during treatment with neuroleptic drugs
I. Plasma prolactin response to haloperidol
challenge Br. J. Psychiatry 139: 400-404

Kolakowska, T., Fraser, S., Franklin, M.,
Knox, J. (1981) Neuroendocrine tests during
treatment with neuroleptic drugs. II. Plasma
prolactin response to chlorpromazine

challenge. Psychopharmacology 72(3) 283-285

Laakmann, G., Schumacher, G., Benkert, O.
Werder, K. von, (1977) Stimulation of growth
hormone secretion by desimipranin and
chloimipramin in man. J. Clin. Endocrinol.
Metab. 44: 1010-1013

Laakmann, G., Benkert, O., (1978)
Neuroendokrinologie und Psychopharmaka,
Arzneim.-Forsch./DrugRes. 28 (II), 8, 1277-
1280

Laakmann, G., Guillery, I., Benkert, O.,
Eversmann, I. (1979) Influence of nomifensine
on growth hormone, prolactin, luteinising
hormone and thyreotropin in healthy subjects
and hyperprolactinaemic patients. In: Obiols,
J., Ballus, C., Monclus, E., Pujol, J. (Eds)
Biological Psychiatry today. Elsevier/North
Holland. Biomedical Press. Amsterdam New York
Oxford, 705-710

Laakmann, G. (1980) Beeinflussung der
Hypophysenvorderlappen-Hormonsekretion durch
Antidepressiva bei gesunden Probanden,
neurotisch und endogen depressiven Patienten.

Der Nervenarzt 51: 725-732

Laakmann, G., Hoffmann, N., Hofschuster, E.
(1982) The lack of effect of bupropion HCL
(Wellbatrin) on the secretion of growth
hormone and prolactin in humans. Life Sci 30:
1725-1732

Laakmann, G., Wittmann, M., Gugath, M.,
Mueller, O.A., Treusch, J., Wahlster, U.
Stalla, G.K. (1984) Effects of psychotropic
drugs (desimipramine, chlorimipramine,
sulpiride and diazepam) on the human HPA axis;
Psychopharmacology 84: 66-70

Lal, S., Guyda, H., Bikadoroff, S. (1977)
Effect of methysergide and pimozone on
apomorphin-induced growth hormone secretion in
men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 44: 766-770

Langer, G., Sachar, E.J., Halpern, F.S.,
Gruen, P.H., Solomon, M. (1977) The prolactin
response to neuroleptic drugs. A test of
dopaminergic blockade: Neuroendocrine studies
in normal men. J. Clin. Endocrinol. Metab. 45:
996-1002

Langer, G., Sachar, E.J., Gruen, P.H., Halpern
F.S. (1977) Human prolactin responses to

neuroleptic drugs correlate with antischizophrenic potency. *Nature* 266: 639-640

Langer, G., Sachar., E.J., Halpern, F.S. (1978) Effect of dopamine and neuroleptics on plasma growth hormone and prolactin in normal men. *Psychoneuroendocrinology* 3: 165-169

Langer, G. (1979) The prolactin-model for the study of the pharmacodynamics of neuroleptic drugs in man. In: *Neuroendocrine correlates in neurology and psychiatry*. Müller, E.E., Agnoli, A. (Eds). Elsevier/North Holland Biomedical Press. Amsterdam New York Oxford, 71-88

Leblanc, H., Lachelin, G.C.L., Abu-Fadil, S., Yen, S.S.C. (1976) Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 43: 668-674

Levin, E.R., Sharp, B., Carlson, H.E. (1984) Failure to confirm consistent stimulation of growth hormone by diazepam. *Hormone Res* 19: 86-90

Leyson, J.E. (1982) Review on neuroleptic receptors, specificity and multiplicity of in

vitro binding relates to pharmacological activity. In: Clinical Pharmacology in Psychiatry: Neuroleptic and Antidepressant Research (Eds) Aschin, E., Dahl, S., Gram, L.F., Lingjaerde, O., Mac.Millan, Basingstake, Hunts.

Lidbrink, P., Jonsson, G., Fuxe, K., (1971) The effect of imipramine-like drugs and antihistamine drugs on uptake mechanisms in the central noradrenaline and 5-hydroxytryptamine neurons. *Neuropharmacology* 10: 521

MacLeod, R.M. (1976) Regulation of prolactin secretion. In: Ganong, W.F., Martini, L. (Eds) *Frontiers in Neuroendocrinology* Vol 4. American Elsevier, New York, 169-194

Malarkey, W.B., Jacobs, L.S., Danghaday, W.H. (1971) Levodopa suppression of prolactin in non-puerpal galactorrhoea, *New Engl. J. Med.* 285: 1160-1163

Mancini, A.M., Guitelmann, A., Vargas, C.A., Dedbyjak, L., Apanido, W.J. (1976) Effect of sulpiride on serum prolactin levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 42: 182

Martin, J.B. (1973) Neural regulation of growth hormone secretion. New Engl. J. Med. 288: 1384-1393

Martin, J.B., Reichlin, S., Brown, G.M. (Eds) (1977) Clinical Neuroendocrinology. FA Davis, Philadelphia 129-146

Martin-du Pan, R., Baumann, P., Magrini, G., Felber, J.P. (1979) Neuroendocrine effects of chronic neuroleptic therapy in male psychiatric patients, Psychoneuroendocrinology 3: 245-252

Meites, J., Clemens, J.A. (1972) Hypothalamic control of prolactin secretion. Vitam.Hormones 30: 165-171

Meltzer, H.Y., Fang, U.S. (1976) The effect of neuroleptics on serum prolactin in schizophrenic patients. Arch. Gen. Psychiatry 35: 279-286

Michaelis, J. (1971) Schwellenwerte des Friedmann-Tests, Biometr. Zeitschr. 13: 118-129

Moore, G.H. (1941) A significance test for time series analysis. J. Amer. Statist. Assoc. 36: 401-409

Mueller, G.P., Simpkins, J., Meites, J., Moore, K.E. (1976) Differential effects of dopamine agonists and haloperidol on release of prolactin, thyroid stimulating hormone, growth hormone and luteinizing hormone. Neuroendocrinology 20: 121

Mueller, E.E., Genzzani, A.R., Murru, S. (1978) Nomifensine: diagnostic test in hyperprolactinemic states. J. Clin. Endocrinol. Metab. 47: 1342-1357

Naber, D., Ackenheil, M., Laakmann, G., Fischer, H., Werder, K. von, (1980) Basal and stimulated levels of prolactin, TSH and LH in serum of chronic schizophrenic patients, long term treated with neuroleptics. Pharmakopsychiat. 13(6): 325-330

Pozo, E. del, Lancranjan, I. (1976) Clinical use of drugs modifying the release of anterior pituitary hormones. In Ganong, W.F., Martini, L., (Eds) Frontiers in Neuroendocrinology Vol 5. American Elsevier, New York, 207-247

Polishuk, W.Z., Kulcsar, S. (1956) Effects of chlorpromazine on pituitary function. J. Clin. Endocrinology 16: 292-293

Prolactin Radioimmunoassay by package insert (1979) zitiert nach Arbeitsanleitung von International CIS, St. Quentin Yvelines Cedex, France

Pershey, H. (1975) Adrenocontrol function and anxiety. Psychoneuroendocrinology 1: 37

Quabbe, H.J. (1977) Chronobiology of growth hormone secretion. Chronobiologia Vol.IV 3: 216-246

Rivera, J.L., Lal, S., Ettigi, P., Montala, S., Muller, H.F., Friesen, H.G. (1976) Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups. Clin. Endocrinol. 5: 273-282

Rubin, R.T., Hays, S.E. (1979) Variability of prolactin response to intravenous and intramuscular haloperidol in normal adult men. Psychopharmacology 61: 17-24

Rubin, R.T., Hays, S.E. (1980) The prolactin secretory response to neuroleptic drugs:

mechanisms, application and limitations.
Psychoneuroendocrinology 5(2): 121-137

Sachar, E.J. Gruen, P.H., Altman, N., Halpern, F.S., Frantz, A.G. (1976) Use of neuroendocrine techniques in psychopharmacological research. In: Sachar, E.J. (Ed) Hormones, Behavior and Psychopathology. Raven, New York, 161-176

Sachs, L. (1978) Angewandte Statistik, Springer Verlag

Schimmelbusch, W.H., Mueller, P.S., Sceps, J. (1971) The positive correlation between insulin resistance and duration of hospitalization in untreated schizophrenics. Br. J. Psychiatry 118: 429-436

Sawa, Y., Odo, S.U., Nakazawa, T. (1982) Growth hormone secretion by tricyclic and non-tricyclic antidepressants in healthy volunteers and depressives. In: Langer, S.Z. Takahashi, R., Segawa, T. Briley, M. (Eds) New Vistas in Depression. Adv Biosci Vol 40. Pergamon, Oxford-New York, pp 309-315

Sherman, L., Kim, S., Benjamin, F., Kolodny, H.D.C., (1971) Effects of chlorpromazine on serum growth hormone concentrations in man. New Engl. J. Med. 284: 72-74

Simpson, G.M. (1956) Principles and technics of Applied Mathematics, B.Freedmann (Ed) Wiley, New York

Turkington, R.W. (1972) Prolactin secretion in patients treated with various drugs. Arch. Intern. Med. 130: 349-354

Wallis, W.A.: Rough-and-ready statistical tests. Industrial Quality Control 8 (1952) 5: 35-40

Werder, K. von (1975) Wachstums- und Prolaktinsekretion des Menschen, Urban und Schwarzenberg, München

Williams, J. (1976) Radioimmunoassay - Human growth hormone secretion. Suppression and stimulation test. J. Nucl. Med. Techn. 4(2): 85

Wilson, R.G., Hamilton, J.R., Boyd, W.D., Forrest, A.P.M., Cole, E.N., Boyns, A.R., Griffiths, K. (1975) The effect of long term phenothiazine therapy on plasma prolactin. Br.

J. Psychiatry 127: 71-74

Weitzmann, E.D., Fukushima, D., Nogueira, C.,
Roffwarg, H., Gallagher, T.F., Hellmann, L.
(1971) Twenty- four hours pattern of episodic
secretion of cortisol in normal subjects. J.
Clin.Endocrinol. 33: 14-22

LEBENS LAUF

Name: Barbara Franck, geb. Sakmann

Geboren: Am 11. März 1948 in Lindau

Eltern: Bertold Sakmann, Intendant
Annemarie Sakmann, Hausfrau

Familienstand: Seit 1979 verheiratet, drei Kinder

Schule: 1954-1958 Grundschule in Stuttgart
1958-1967 Evangelisches Heidehof-
gymnasium in Stuttgart. Abitur im
Juni 1967

Studium: WS1970 - WS1975 Studium der Betriebs-
wirtschaftslehre an der LMU München.
Abschluß als Diplom Kaufmann
SS1975 - SS1982 Studium der Human-
medizin an der LMU München.
Approbation als Ärztin

Berufstätigkeit: 1984-1985 praktische Tätigkeit als
Ärztin bei einem niedergelassenen
Chirurgen in München

